



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Duodenalulkusperforation unter Naproxen

Rudolph, Annette ; Weiler, Stefan

DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2017.03053>

Other titles: Perforation d'ulcère duodénal sous naproxène

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-139490>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Originally published at:

Rudolph, Annette; Weiler, Stefan (2017). Duodenalulkusperforation unter Naproxen. Swiss Medical Forum, 17(36):756-759.

DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2017.03053>



Swiss Medical Forum

756 A. Rudolph, S. Weiler
**Duodenalulkusperforation
unter Naproxen**

767 V. Bättig, S. Basler,
A. F. Widmer, N. Khanna
**Meldepflichtige Infektions-
krankheiten**

775 A. Ort, G. Keilholz,
N. Vollenweider, et al.
**Wenn Schlucken
schwierig wird**

36 6.9.2017

With extended abstracts from “Swiss Medical Weekly”



760 G. Beldi,
N. Müller, B. Gottstein
**Die alveoläre
Echinokokkose**

Redaktion

Prof. Dr. Nicolas Rodondi, Bern (Chefredaktor); Prof. Dr. Stefano Bassetti, Basel; Dr. Ana M. Cettuzzi-Grozaj, Basel (Managing editor); Prof. Dr. Martin Krause, Münsterlingen; Prof. Dr. Klaus Neftel, Bern; Prof. Dr. Antoine de Torrenté, La Chaux-de-Fonds; Prof. Dr. Gérard Waeber, Lausanne; PD Dr. Maria Monika Wertli, Bern

Beratende Redaktoren

Prof. Dr. Reto Krapf, Luzern; Dr. Pierre Périat, Basel; Prof. Dr. Rolf A. Streuli, Langenthal

Advisory Board

PD Dr. Daniel Franzen, Zürich; Dr. Jérôme Gauthey, Biel; Dr. Francine Glassey Perrenoud, La Chaux-de-Fonds; Dr. Markus Gnädinger, Steinach; Dr. Matteo Monti, Lausanne; Dr. Daniel Portmann, Winterthur

Und anderswo ...?

A. de Torrenté

755 Prädiabetes: Liraglutid zur Unterstützung der Gewichtsabnahme?**Aktuell**

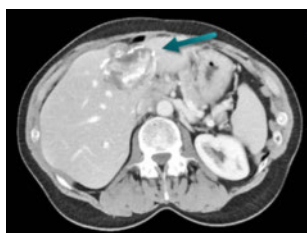
A. Rudolph, S. Weiler

756 Duodenalulkusperforation unter Naproxen

Ein aktueller Fall aus den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren und Tox Info Suisse.

Übersichtsartikel AIM

760



G. Beldi, N. Müller, B. Gottstein

Die alveoläre Echinokokkose

Bei der alveolären Echinokokkose handelt es sich um eine tumorähnliche Lebererkrankung mit Metastasierungspotenzial in Lunge, Hirn und andere Organe. Die Prävalenz des verursachenden Parasiten *Echinococcus multilocularis* hat in vielen Gebieten Mittel- und Osteuropas in den letzten Jahren massiv zugenommen, in zahlreichen Ländern stieg demzufolge die jährliche Anzahl neuer Fälle signifikant an.



V. Bättig, S. Basler, A. F. Widmer, N. Khanna

767 Meldepflichtige Infektionskrankheiten

In Zeiten der Globalisierung und vermehrten Migrationsbewegungen können sich lokale Ausbrüche übertragbarer Infektionskrankheiten rasch zu einer internationalen Bedrohung ausweiten. Nationale und internationale Beispiele der letzten 40 Jahre zeigen, dass zur effizienten Bekämpfung die Entwicklung und Implementierung eines gut funktionierenden Meldewesens von grosser Bedeutung ist.

**Fallbericht**

775



A. Ort, G. Keilholz, N. Vollenweider, M. Greulich, M. Schmid, N. Kilic

Wenn Schlucken schwierig wird

Der 80-jährige Patient wurde notfallmässig wegen Allgemeinzustandsverschlechterung mit Inappetenz und Gewichtsverlust von 15 kg hospitalisiert. Im stationären Verlauf kamen Schluckbeschwerden mit Aspirationen hinzu.



* WANTED *

ÄRZTIN ODER ARZT

ZUM DAUIDEN STELLENANTRITT

Mit der Schweizerischen Ärztezeitung finden Sie rasch Ihre Wunschstelle oder die Wunschbesetzung für Ihr Stellenangebot: Die zentrale Stellenplattform der Schweizerischen Ärztezeitung veröffentlicht jede Woche die aktuellen Vakanzen in der Schweiz, gedruckt und online auf www.saez.ch.

Kontakt: EMH Schweizerischer Ärzteverlag
Herr Matteo Domeniconi, Koordination Stellenmarkt
Farnshurgerstrasse 8, CH-4132 Muttenz

EMHMedia
IRZTEVERLAG
SUISSES

Swiss Medical Weekly

Editorial Board: Prof. Adriano Aguzzi, Zurich (ed. in chief); Prof. Manuel Battegay, Basel; Dr. Katharina Blatter, Basel (Managing editor); Prof. Jean-Michel Dayer, Geneva; Prof. Douglas Hanahan, Lausanne; Dr. Natalie Marty, Basel (Managing editor); Prof. André P. Perruchoud, Basel (senior editor); Prof. Christian Seiler, Berne; Prof. Peter Suter, Geneva (senior editor)

The "Swiss Medical Weekly" is the official scientific publication of the Swiss Society of Internal Medicine, Swiss Society of Infectiology, Swiss Society of Rheumatology and Swiss Society of Pulmonary Hypertension. The journal is supported by the Swiss Academy of Medical Sciences (SAM) and the Swiss Medical Association (FMH).

Abstracts of new articles from www.smw.ch are presented at the end of this issue.



João Batista
Street Food & Food Trucks
Das Handbuch für Gründer

2017.
sFr. 29.- / € 29.-
ISBN 978-3-03784-111-2

Verlag Johannes Petri

Wie Sie einen eigenen Food Truck aufbauen

Dieses Buch vermittelt das Wissen, wie Sie mit Ihrem eigenen Food Truck erfolgreich sind. Über mehrere Monate hat der Autor João Batista Interviews geführt und in Gesprächen mit Food-Truck-Inhabern die wichtigsten Aspekte zum Aufbau eines eigenen Strassengeschäfts zusammengetragen.

Verlag Johannes Petri | Steinentorstrasse 11 | CH-4010 Basel | www.verlag-johannes-petri.ch
Tel. +41 (0)61 467 85 75 | Fax +41 (0)61 467 85 76 | bestellungen@verlag-johannes-petri.ch

Impressum

Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum
Offizielles Fortbildungsorgan der FMH und der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin

Redaktionsadresse: Eveline Maegli, Redaktionsassistentin SMF, EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Farnsbürgerstrasse 8, 4132 Muttentz, Tel. +41 (0)61 467 85 58, Fax +41 (0)61 467 85 56, office@medicallforum.ch, www.medicallforum.ch

Manuskripteinreichung online:
<http://www.edmgr.com/smf>

Verlag: EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Farnsbürgerstrasse 8, 4132 Muttentz, Tel. +41 (0)61 467 85 55, Fax +41 (0)61 467 85 56, www.emh.ch

Marketing EMH / Inserate:
Dr. phil. II Karin Würz, Leiterin Marketing und Kommunikation, Tel. +41 (0)61 467 85 49, Fax +41 (0)61 467 85 56, kwuerz@emh.ch

Abonnementspreise: zusammen mit der Schweizerischen Ärztezeitung 1 Jahr CHF 395.- / Studenten CHF 198.- zzgl. Porto; ohne Schweizerische Ärztezeitung 1 Jahr CHF 175.- / Studenten CHF 88.- zzgl. Porto (kürzere Abonnementsdauern: siehe www.medicallforum.ch)

ISSN: Printversion: 1424-3784 / elektronische Ausgabe: 1424-4020
Erscheint jeden Mittwoch

© **EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG (EMH)**, 2017. Das Swiss Medical Forum ist eine Open-Access-Publikation von EMH. Entsprechend gewährt EMH allen Nutzern auf der Basis der Creative-Commons-Lizenz «Namensnennung – Nicht kommerziell – Keine Bearbeitungen 4.0 International» das zeitlich unbeschränkte Recht, das Werk zu vervielfältigen, zu verbreiten und öffentlich zugänglich zu machen unter den Bedingungen, dass (1) der Name des Autors genannt wird, (2) das Werk nicht für kommerzielle Zwecke verwendet wird und (3) das Werk in keiner Weise bearbeitet oder in anderer Weise verändert wird. Die kommerzielle Nutzung ist nur mit ausdrücklicher vorgängiger Erlaubnis von EMH und auf der Basis einer schriftlichen Vereinbarung zulässig.

Hinweis: Alle in dieser Zeitschrift publizierten Angaben wurden mit der grössten Sorgfalt überprüft. Die mit Verfasseramen gezeichneten Veröffentlichungen geben in erster Linie die Auffassung der Autoren und nicht zwangsläufig die Meinung der SMF-Redaktion wieder. Die angegebenen Dosierungen, Indikationen und Applikationsformen, vor allem von Neuzulassungen, sollten in jedem Fall mit den Fachinformationen der verwendeten Medikamente verglichen werden.

Herstellung: Schwabe AG, Muttentz, www.schwabe.ch

printed in
switzerland

Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

Prädiabetes: Liraglutid zur Unterstützung der Gewichtsabnahme?

Fragestellung

Prädiabetes und Adipositas stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes dar, welcher jährlich bei 5–10% der Betroffenen auftritt. Liraglutid ist in zahlreichen Ländern zur Unterstützung der Gewichtsabnahme zugelassen. In einer 56-wöchigen Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid beim Abnehmen untersucht. Die Resultate waren sowohl bei Patienten mit als auch ohne Prädiabetes äusserst positiv. Aus dieser Studie wurden alle Patienten mit Prädiabetes ausgewählt und erhielten zwei weitere Jahre entweder die Behandlung oder ein Placebo. Auf diese Weise sollte festgestellt werden, ob durch Liraglutid der Anteil der Prädiabetiker, die einen Typ-2-Diabetes entwickeln, gesenkt werden kann.

Methode

SCALE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sie wurde an über 5000 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid bei der Gewichtsabnahme festzustellen. Liraglutid ist ein Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist,

der u.a. die Magenentleerung verlangsamt und den Appetit verringert. Die Studie dauerte 56 Wochen. Am Studienende nahmen die Patienten, welche beim Einschlusscreening an Prädiabetes gelitten hatten, weitere zwei Jahre an der Studie teil. Die Prädiabetesdiagnose wurde anhand der Kriterien der «American Diabetes Association» gestellt. Die Patienten wurden im Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten entweder s.c. 3 mg Liraglutid/Tag (eine relativ hohe Dosis) oder ein Placebo. Alle bekamen Empfehlungen zur Lebenshygiene, sollten sich mindestens 150 min pro Woche körperlich betätigen und 500 Kalorien unter ihrem Kalorienbedarf zu sich nehmen. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit anfänglichem Prädiabetes, die einen Typ-2-Diabetes entwickelten. Weitere Endpunkte betrafen den Gewichtsverlust sowie den Anteil der Patienten, die 5 oder >10% ihres Ausgangsgewichts verloren.

Resultate

714 Patienten, die Liraglutid und 472, die Placebo erhielten, wurden analysiert. Ihr Alter betrug durchschnittlich 48 Jahre, ihr BMI 39 und 76% waren Frauen. 47% der Patienten, die ursprünglich in der Liraglutid-Gruppe waren und 55% in der Placebogruppe schieden vorzeitig aus der Studie aus. 26 Patienten (2%) der

Liraglutid- und 46 (6%) der Placebogruppe entwickelten einen Diabetes ($p < 0,0001$). Die Zeitspanne bis zum Auftreten des Diabetes war in der Liraglutid-Gruppe 2,7× länger. Die Patienten unter Liraglutid hatten ca. 6 und diejenigen unter Placebo ca. 2 kg abgenommen ($p < 0,0001$).

Probleme und Kommentar

Diese Studie zeigt den signifikanten Beitrag von Liraglutid zur Diabetesprävention bei Prädiabetikern. Auch die Gewichtsabnahme ist unter Liraglutid signifikant höher als unter Placebo. Damit ist Liraglutid neben Metformin und Pioglitazon (bei denen es jedoch zu einer Gewichtszunahme kommt...) eine weitere Waffe im Kampf gegen Diabetes. Es bestehen jedoch ungelöste Probleme: So wird die Entstehung von Galleinsteinleiden und Pankreatitiden befürchtet. Überdies führt Liraglutid bei vielen Patienten (40%) zu Übelkeit, Erbrechen und Passagestörungen (20%). Für die Patienten, welche Liraglutid vertrugen, ist das Medikament sicherlich von Nutzen, jedoch nur in Kombination mit Empfehlungen zur Lebenshygiene und körperlichen Betätigung.

le Roux CW, et al. *Lancet*. 2017;389(10077):1399–409.

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30069-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30069-7/fulltext)

Migräne: verringert Akupunktur die Anfälle?

249 Patienten, die an Migräne ohne Aura litten, erhielten entweder 20 Akupunktursitzungen, eine Scheinbehandlung oder wurden lediglich beobachtet. 77% waren Frauen. Anschliessend wurden sie 20 Wochen lang nachbeobachtet. Akupunktur verringerte die Zahl der Migräneanfälle um den Faktor 3,2, gegenüber 2,1 unter Scheinakupunktur ($p = 0,002$). In der Beobachtungs-verhielt es sich ähnlich wie in der Scheinbehandlungsgruppe. Ein Vergleich mit medikamentösen Präventivbehandlungen wäre interessant!

Zhao L, et al. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):508–15.

Aromatasehemmer: Frakturrisiko

Patientinnen, die aufgrund von Brustkrebs Aromatasehemmer einnehmen, haben ein erhöhtes Frakturrisiko mit Abnahme der Knochenmasse. Während eines 5-jährigen Follow-up erlitt jede 5. Frau eine Fraktur. Nachfolgend die im *Journal of Bone Oncology* veröffentlichten Empfehlungen: (1.) Bei Frauen, die eine Behand-

lung mit Aromatasehemmern beginnen, sollte das Frakturrisiko evaluiert werden. (2.) Eine Behandlung zur Aufrechterhaltung der Knochendichte wird bei einem T-Score von <2 bzw. $<1,5$ Standardabweichungen plus einem weiteren Risikofaktor (Alter <65 Jahre...) empfohlen. (3.) Die empfohlenen Behandlungen sind Denosumab und Zoledronsäure.

NB: Laut aktuellen Daten verursacht Denosumab jedoch atypische Frakturen. Viele der Autoren haben Verbindungen zur Pharmaindustrie...

Hadji P, et al. *J Bone Oncol*. 2017;7:1–12.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212137417300258>.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Amyloid-Ablagerungen im Gehirn

Bei 322 Patienten von 45–64 Jahren wurde das kardiovaskuläre Risiko geschätzt (BMI, aktives Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes und Gesamtcholesterin). 20 Jahre später wurden sie einem PET-Scan mit Florbetapir unterzogen, bei dem Amyloid-Ablagerungen sichtbar wer-

den. Im Vergleich zu Patienten ohne Risikofaktoren betrug die Odds Ratio für einen auffälligen PET-Scan bei einem Risikofaktor 1,88 und bei ≥ 2 Risikofaktoren 2,88. Offensichtlich beginnt die Alzheimer-Krankheit (oder die Amyloid-Ablagerung) bereits sehr früh und die kardiovaskulären Risikofaktoren sind ein frühzeitiger Marker dafür. Beunruhigend...

Gottesman RF, et al. *JAMA*. 2017;317(14):1443–50.

Totale Kniearthroplastik:

Rehabilitation im Spital oder daheim?

81 Patienten, die eine Kniearthroplastik erhalten hatten, wurden in eine Gruppe eingeschlossen, die eine 10-tägige Rehabilitation im Spital, gefolgt von einer 8-wöchigen angeleiteten Rehabilitation daheim erhielt. 84 erhielten direkt eine angeleitete Rehabilitation daheim. 26 Wochen später waren die Mobilität und Lebensqualität in beiden Gruppen identisch. 10 Tage Spitalaufenthalt gespart...

Buhagiar MA, et al. *JAMA*. 2017;317(10):1037–46.

<http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2610335>.

Duodenalulkusperforation unter Naproxen

Annette Rudolph¹, Pharmazeutin; PD Dr. med. Stefan Weiler¹

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich

Folgen der UAW: Hospitalisation
Verlauf: Besserung
Kausalitätsbeurteilung: Möglich

Der klinische Fall

Aufgrund anhaltender Rückenschmerzen wurde der 71-jährige Patient mit Naproxen (Apranax®) in einer Dosierung von viermal täglich 550 mg p.o. behandelt. Nach vierwöchiger Einnahme dieser Therapie kam es zum Auftreten von Meläna, woraufhin der Patient notfallmässig durch seinen Hausarzt hospitalisiert wurde. Die Eintrittsmedikation ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Laborchemisch zeigte sich ein Hämoglobinwert von 80 g/l (Norm: 134–170 g/l), das Laktat lag bei 7 mmol/l bei mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR 34 ml/min). Bei Oberbauch-betonten Schmerzen kam es auf der Notfallaufnahme zu einem Kollaps, weshalb akut ein Computertomogramm des Abdomens durchgeführt wurde. Hier zeigte sich intraperitoneal freie Luft bei Verdacht auf eine Duodenalperforation. Es erfolgte notfallmässig eine mediane Laparotomie mit Omentumplombe und Pylorusplastik bei postpylorischer Duodenalperforation. Postoperativ wurde der Patient mit septischem Schock bei Hohlorganperforation auf die Intensivstation verlegt. Der Patient entwickelte in weiterer Folge ein Multiorganversagen mit Nierenversagen, respiratorischer Insuffizienz und Kreislaufversagen. Der Patient war zehn Tage intensivpflichtig, konnte aber schliesslich nach fünf Wochen in die Rehabilitation entlassen werden.

1 Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.



Annette Rudolph



Stefan Weiler

Tabelle 1: Eintrittsmedikation des Patienten.

Arzneimittel	Morgens	Mittags	Abends	Nachts
Novalgine® (Metamizol-Na) 500 mg	1	0	0	0
Lisinopril 20 mg	1	0	0	0
Apranax® (Naproxen-Na) 550 mg	1	1	1	1
Exforge HCT® (Amlodipin 10 mg, Valsartan 160 mg, Hydrochlorothiazid 125 mg)	1	0	0	0

Weitere Komorbiditäten waren neben dem lumbosakralen Schmerzsyndrom eine bekannte arterielle Hypertonie bei Adipositas Grad III mit einem BMI von 41 kg/m². Ausserdem war bekannt, dass bereits sieben Jahre zuvor ein peptisches Ulkus mit Pylorus-Ausgangstenose diagnostiziert wurde und eine *Helicobacter pylori*-Eradikation erfolgt war.

Anamnestisch konsumierte der Patient ca. 1 Liter Bier pro Tag und war Ex-Raucher mit 60 Packyears und Sistierung vor 30 Jahren.

Klinisch-pharmakologische Beurteilung

Naproxen ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) aus der Gruppe der Arylpriopionsäure-Derivate. In Tabelle 2 sind Wirkmechanismus, Indikationen und Kontraindikationen von Naproxen aufgelistet. Die ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung ist auf die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Inhibition des Isoenzym COX-2 (Cyclooxygenase 2) zurückzuführen [1]. Prostaglandine wie PGE₂ jedoch schützen die Schleimhäute gegen Salzsäure und Pepsin durch Stimulation von Glykoprotein-, Bicarbonat- und Phospholipidsekretion der epithelialen Zellen. Des Weiteren werden durch Prostaglandine der mukosale Blutfluss angeregt und der Sauerstofftransport zu den epithelialen Zellen durch lokale Vasodilatation erleichtert. Auch die Schleimhauerneuerung wird unterstützt. Besonders das Isoenzym COX-1, das in der Magen- und Duodenalmukosa konstitutiv exprimiert wird, spielt für diese Schutzfunktion eine Rolle [2, 3].

Die Elimination der inaktiven Metabolite von Naproxen erfolgt hauptsächlich renal, daher besteht bei Patienten mit Niereninsuffizienz grundsätzlich die Möglichkeit einer Kumulation – beim vorliegenden Patienten war die Nierenfunktion mittelgradig eingeschränkt. Auch können NSAR die Nierenfunktion verschlechtern.

In der Schweizer Fachinformation zu Apranax® sind als gelegentlich auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) gastrointestinale Blutungen und/oder Perforationen aufgeführt. Aktive oder früher durchgemachte Magen- und/oder Duodenalulzera, gastroin-

Tabelle 2: Naproxen mit zugelassenen Präparaten in der Schweiz, Wirkmechanismus, Indikationen und Kontraindikationen.

Schweizer Präparate	Apranax®, Aleve®, Naproxen-Mepha Lactab®, Proxen®, Vimovo®*
Wirkmechanismus	Naproxen wirkt analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch durch Hemmung der Prostaglandinsynthese in Folge der Inhibition des Isoenzym Cyclooxygenase 2.
Indikationen	Entzündliche und degenerative Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises Extraartikulärer Rheumatismus Juvenile rheumatoide Arthritis Akute Gichtarthritis Dysmenorrhoe, Menstruationsschmerzen Postoperative und traumatische Schmerzen (Zahn-, Kopf-, Gelenks-)Schmerzen Fieber bei grippalen Erkrankungen
Kontraindikationen	Anamnestisch bekannte Magen- und/oder Duodenalulzera, gastrointestinale Blutungen oder Perforationen Entzündliche Darmerkrankungen (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) Schwere Leber-, Nieren- oder Herzinsuffizienz Leberfunktionsstörungen Überempfindlichkeit gegenüber Naproxen oder Hilfsstoffen Anamnestisch bekannte allergische Reaktionen nach der Einnahme von Naproxen Drittes Trimenon der Schwangerschaft Kinder unter zwei Jahren Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation

* Vimovo® enthält neben dem Wirkstoff Naproxen auch den Protonenpumpenhemmer Esomeprazol. Daher unterscheidet sich dieses Präparat in Indikationen und Kontraindikationen von den übrigen vier Präparaten.

testinale Blutungen oder Perforation stellen formal Kontraindikationen für eine Therapie mit Apranax® dar. Bei Patienten mit Magen-Darm-Krankheiten in der Anamnese – wie beim vorliegenden Patienten – sollte es, wenn überhaupt, nur unter engmaschiger Überwachung gegeben werden.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, die lebensbedrohlich sein können, sind bei der Therapie mit sämtlichen NSAR zu jedem Zeitpunkt der Behandlung gemeldet worden. Diese UAW traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome oder Vorgeschichte schwerer gastrointestinaler Ereignisse auf. Bei betagten Patienten treten UAW unter NSAR häufiger auf; dabei handelt es sich vor allem um gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die lebensbedrohlich sein können. Wie bei anderen NSAR, kann mit Naproxen die Häufigkeit und der Schweregrad gastrointestinaler Komplikationen mit zunehmender Dosis und Behandlungsdauer steigen. Eine Erhöhung des Risikos war bereits sieben Tage nach Therapiebeginn erkennbar [1]. Beim vorliegenden Patienten wurde die Therapie mit Naproxen für ca. vier Wochen durchgeführt in einer Tagesdosis von 2200 mg. Für Erwachsene wird bei Gelenkerkrankungen eine tägliche Erhaltungsdosis von 550–1100 mg empfohlen. Weitere Risikofaktoren für NSAR-bedingte gastroduodenale Toxizität sind positive Ulkusanamnese, duale Plättchenaggregationshemmung,

Antikoagulation oder auch Glukokortikoidverabreichung neben Tabak- und Alkoholkonsum [4, 5]. In einer Metaanalyse von Richy et al. wurde das höchste Risiko für gastrointestinale Komplikationen unter NSAR für Indometacin, gefolgt von Naproxen (Relatives Risiko 1,83) gefunden [6].

In einer randomisierten Studie von Chan und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass eine *Helicobacter pylori*-Eradikation vor Beginn einer NSAR-Therapie das Auftreten von NSAR-bedingten peptischen Ulzera reduziert [7]. Eine Testung auf *Helicobacter pylori* bzw. eine Eradikation vor Beginn einer NSAR-Therapie wird ebenfalls bei Patienten mit Ulkusanamnese empfohlen [8]. Protonenpumpenhemmer (PPI) inhibieren die K⁺/H⁺-ATPase der Belegzellen in der Magenschleimhaut und reduzieren so die Magensäuresekretion, wodurch wiederum der pH-Wert des Magens ansteigt. PPI verfügen über einen Nutzen bei der Therapie von *Helicobacter pylori*-assoziierten sowie NSAR-abhängigen Ulzera. In der Prävention von NSAR-induzierten Ulzera haben sich PPI als effektiver als H₂-Rezeptorantagonisten erwiesen. Das Prostaglandin-E-Derivat Misoprostol kann Prostaglandine, die aufgrund einer NSAR-Therapie reduziert sind, ersetzen und die schützende Funktion auf die Magen- und Duodenalmukosa erhalten [8–11]. Zwischen der Anwendung von Naproxen und dem Auftreten einer UAW (Duodenalulkusperforation) besteht

im vorliegenden Fall ein zeitlicher Zusammenhang. Bei Besserung im weiteren Verlauf kann das chirurgisch unterstützte Abklingen der Symptomatik nur bedingt als positive Dechallenge bewertet werden. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass bei dem Patienten 2009 eine *Helicobacter pylori*-Eradikation bei Pylorus-Ausgangstenose bei peptischem Ulcus ventriculi bekannt war. Andere Präparate wie Paracetamol, COX-2-selektive Coxibe oder eine prophylaktische Therapie mit PPI, Prostaglandinderivaten wie Misoprostol oder H₂-Rezeptorantagonisten, begleitend zur NSAR-Therapie, wären bei diesem Patienten gegebenenfalls weitere Alternativen gewesen.

Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs, der guten Dokumentation in der Fachinformation und Literatur, jedoch möglicher anderer, zusätzlicher nicht-medikamentöser Risikofaktoren, wurde die Kausalität zwischen dem Auftreten der Duodenalulkusperforation und der Einnahme von Naproxen gemäss WHO/CIOMS-Kriterien im vorliegenden Fall formal als möglich beurteilt.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Arzneimittelinformation der Swissmedic Apranax® (www.swissmedicinfo.ch; 21.04.2017)
- 2 Feldman M. NSAIDs (including aspirin): Secondary prevention of gastroduodenal toxicity. In: UpToDate, S Grover (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Zugriff am 09.05.2017).
- 3 Feldman M. NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity. In: UpToDate, S Grover (Ed) (Zugriff am 10.05.2017).
- 4 Vakil N. Peptic ulcer disease: Genetic, environmental, and psychological risk factors and pathogenesis. In: UpToDate, S Grover (Ed) (Zugriff am 09.05.2017).
- 5 Cahalane M. Overview of gastrointestinal tract perforation. In UpToDate, W Chen (Ed), UpToDate (Zugriff am 09.05.2017).
- 6 Richy F, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):759.
- 7 Chan FK, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350(9083):975.
- 8 Solomon DH. Overview of selective COX-2 inhibitors. In: UpToDate, P Romain (Ed), UpToDate (Zugriff am 09.05.2017).
- 9 Scarpignato C, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine*. 2016;14:179.
- 10 Nissen S, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375;26:2519–29.
- 11 Labenz J, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut*. 2002;51(3):329.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Stefan Weiler,
PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
[stefan.weiler\[at\]usz.ch](mailto:stefan.weiler[at]usz.ch)

Die alveoläre Echinokokkose

Prof. Dr. med. Guido Beldi^a, Prof. Dr. Norbert Müller^b, Prof. Dr. Bruno Gottstein^b

^a Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Universitätsspital/Inselspital Bern

^b Institut für Parasitologie der Vetsuisse und der Medizinischen Fakultät, Universität Bern



Bei der alveolären Echinokokkose handelt es sich um eine tumorähnliche Lebererkrankung mit Metastasierungspotenzial in Lunge, Hirn und andere Organe. Die Prävalenz des verursachenden Parasiten *Echinococcus multilocularis* hat in vielen Gebieten Mittel- und Osteuropas in den letzten Jahren massiv zugenommen, in zahlreichen Ländern stieg demzufolge die jährliche Anzahl neuer Fälle signifikant an. Zusätzlich tritt die alveoläre Echinokokkose gehäuft bei Personen mit eingeschränkt funktionierendem Immunsystem auf. Umgekehrt zeigte sich, dass die meisten exponierten immunkompetenten Personen gegenüber der Erkrankung resistent sind.

Einführung

Über Jahrzehnte hinweg galt die Infektion mit dem Larvalstadium des Fuchsbandwurmes *Echinococcus multilocularis* (Abb. 1) als sehr seltene Infektion. Die Schweiz verzeichnete zu den Zeiten vor 2000 ca. 8–12 neue Fälle der alveolären Echinokokkose (AE) pro Jahr [1]. Im Rahmen der letzten 10–20 Jahre kam es zu einer massiven, sowohl geographischen als auch numerischen Zunahme respektive Ausweitung des europäischen Endemiegebietes einschliesslich Holland, Belgien, Dänemark sowie den Baltischen Staaten Polen, Slowakei, Rumänien und Slovenien und neuerdings auch Schweden [2], wobei genaue Vergleichszahlen fehlen. Auch die Schweiz wurde von dieser Zunahme erfasst, indem nun jährlich ca. 24–30 neue AE-Fälle pro Jahr diagnostiziert werden, was einer Verdreifachung gegenüber früher entspricht. Ähnliche Zunahmen der Inzidenz wurden auch in Frankreich, Deutschland und Österreich (historisch als «traditionelle» Endemiegebiete Europas geltend) beobachtet.

Als Gründe für die Ausweitung des europäischen Endemiegebietes sowie für die Zunahme der AE-Fälle beim Menschen wurden mehrere wichtige Faktoren ermittelt:

- Die Fuchspopulation und die Parasitenpopulation selbst hat sich einerseits aufgrund der erfolgreichen Tollwutbekämpfung und andererseits durch die Urbanisierung der Füchse vermehrt.
- Da nebst Füchsen auch Hunde als Endwirte agieren, konnte der Parasit auch über diese Tierart («reisende» Hunde und Hundtranslokationen) in neue Gebiete

eingeführt werden. Demzufolge konnte sich England bisher mittels strenger Hunde-Einfuhrkontrollen frei von *E. multilocularis* halten, im Gegensatz zum Beispiel zu Schweden.

- Mit der Zunahme an immunmodulierenden Therapien beim Menschen tritt parallel dazu die AE als opportunistische Infektion häufiger auf [3].

Die stark gestiegene Umweltkontamination mit infektiösen *E. multilocularis*-Eiern hat infektiologische Konsequenzen. Dies spiegelt sich in der Tatsache wider, dass bisher kaum betroffene Tierarten wie zum Beispiel Primaten in Zoos, Haushunde, Biber, Hasen und andere nun auch an AE erkranken. Diese neuen Zwischenwirte spielen bei der Übertragung des Parasiten auf den Endwirt keine relevante Rolle, sind jedoch als Indikator für die Umweltkontamination mit *E. multilocularis*-Eiern interessant. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, warum die Erkrankungshäufigkeit beim Menschen nicht noch stärker angestiegen ist. Im Rahmen früherer epidemiologischer Untersuchungen wurden erstmalig Personen diagnostiziert, bei denen die parasiteninduzierte Leberläsion «abotiert» war, das heisst, dass das sich entwickelnde Parasitengewebe in einem Frühstadium abstarb und zu einer inerten Läsion führte, die sich in der Bildgebung als kleine verkalkte Masse darstellt. Damit ergab sich der erste Hinweis auf eine aus klinischer Sicht evidente Resistenz gegenüber einer weiteren Entwicklung des Parasiten, wobei die Zusammensetzung der immunologischen Reaktion des Wirtes als Erklärung für die Resistenz postuliert wurde [4]. Dass zellulär-immunologische Parameter die Entwicklungsdynamik des Parasitengewebes



Guido Beldi

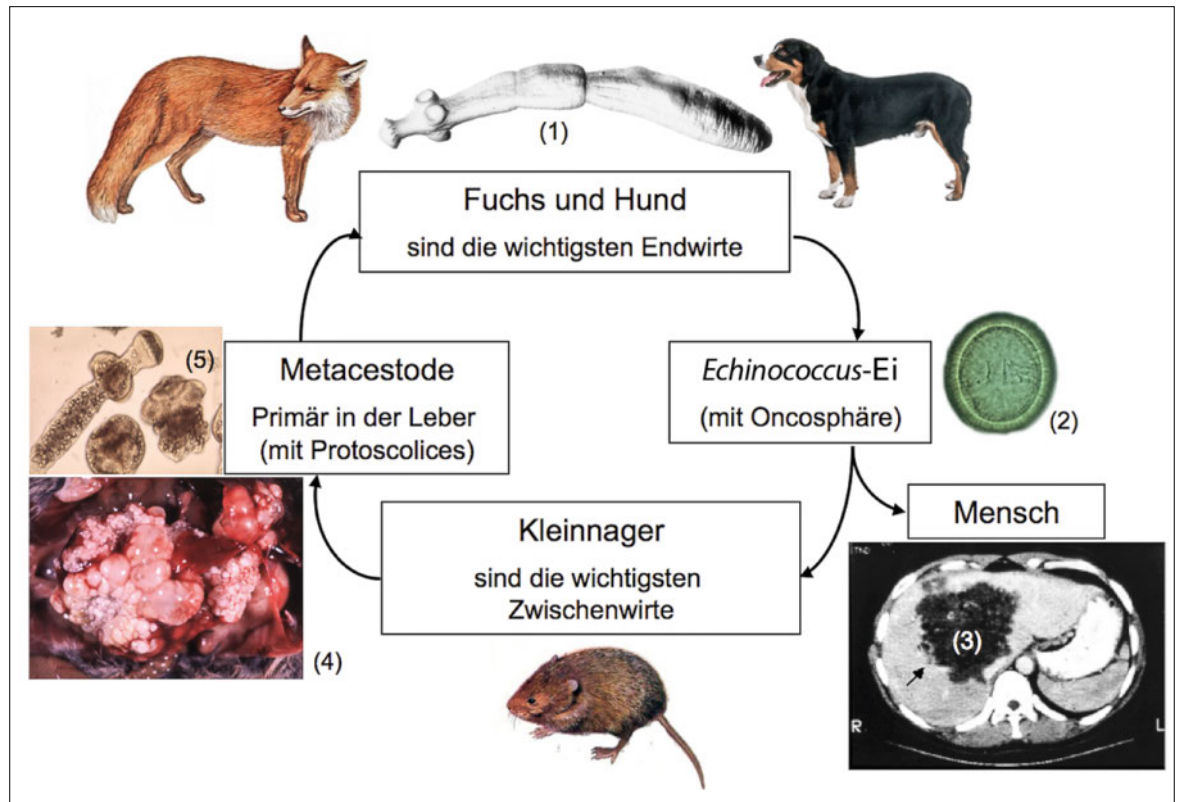


Abbildung 1: Entwicklungszyklus von *Echinococcus multilocularis*: Hauptendwirte sind Füchse und Hunde, die im Dünndarm die adulten *E. multilocularis*-Bandwürmer (1) beherbergen. Diese Bandwürmer beginnen ab Tag 28 nach Infektion mit der Produktion von Bandwurmeiern (2), welche für Zwischenwirte (vorwiegend Kleinnager/Mäuse, akzidentiell Mensch) infektiös sind. Im Zwischenwirt entwickelt sich primär in der Leber der sogenannte Metacestode, welcher aus einem tumorartigen (3) vesikulierten Gewebe besteht (4); in den einzelnen kleinen flüssigkeitsgefüllten Vesikeln bilden sich später Kopfanlagen (Protoscolices) (5) des Bandwurmes. Nachdem ein Entwirt eine infektiöse Maus gefressen hat, schliesst sich der Entwicklungszyklus, indem sich im Dünndarm des Endwirtes aus den ausgestülpten Protoscolices wiederum adulte Bandwürmer entwickeln.

zu steuern vermögen, zeigte sich an opportunistischen AE-Fälle bei immunsupprimierten Patienten mit einer fulminanten Krankheitsentwicklung [5]. Auch zeigte sich bei den 91 Patienten, die im Inselspital Bern in den letzten zehn Jahren behandelt wurden, eine überdurchschnittliche Häufigkeit von 7,7% immunsupprimierter Patienten (Beldi G, persönliche Kommunikation). Epidemiologische Untersuchungen bei gesunden Blutspendern lieferten des Weiteren die ersten Hinweise auf den eigentlichen Expositions- respektive Infektionsdruck mit dem Parasiten. Mit einem spezifischen serologischen Test wurde eine Seroprävalenz von 0,2% eruiert. Im selben Zeitraum betrug die jährliche Inzidenz der AE 0,2 Fälle pro 100 000 Einwohner, was extrapoliert 0,0002% der schweizerischen Bevölkerung ausmacht. Basierend auf der Annahme, dass das zeitliche Intervall zwischen Infektion und durchschnittlichem Auftreten der ersten Symptome (= Erkrankungszeitpunkt) wahrscheinlich zehn Jahre oder mehr beträgt, kann die klinische Inzidenz um einen Faktor 10 (= 0,002%) korrigiert werden. Somit ergibt sich ein faktorieller Unterschied

zwischen Serokonversion (= Infektion) und Auftreten der eigentlichen AE (= Erkrankung) von 1:99. Das bedeutet, wir können annehmen, dass von 100 infizierten immunkompetenten Personen durchschnittlich nur eine an AE erkrankt wird. Alle anderen «99» resistenten Personen lassen sich klinisch in zwei Kategorien einteilen: (a) Personen, bei denen in bildgebenden Verfahren (meist als Zufallsbefund) einzelne oder multiple, vollständig verkalkte Herde meist mit Durchmesser von wenigen Millimetern bis Zentimetern nachgewiesen werden; (b) Personen mit ausschliesslicher Serokonversion, ohne nachweisbare Läsionen. Etwa 25% der serokonvertierten resistenten Personen gehören in Kategorie (a), ca. 75% in Kategorie (b).

Klinische Aspekte der AE

Bei der klinisch manifesten AE erscheint der kontinuierlich wachsende Parasit histologisch als diffuse Masse eines fibrösen Gewebes, das unzählige Mengen an kleinen Vesikeln enthält, die in der Regel im Mikro-

bis Millimeter-Durchmesserbereich liegen. Die Vesikel sind flüssigkeitsgefüllt und gegen aussen durch eine dünne Keimschicht, gefolgt von einer äusseren PAS-positiven Laminarschicht (= parasitäre Schutzschicht) begrenzt [6]. In fortgeschrittenen Fällen kann sich eine zentrale nekrotische Zerfallshöhle bilden. Degenerative Prozesse führen zu eher diffusen, fokalen Kalzifizierungen. Da das Parasitengewebe nicht vaskularisiert ist, erfolgt die Nahrungsaufnahme des Parasitengewebes vor allem über Diffusion entsprechender Substanzen aus dem anliegenden Wirtsgewebe. Dies liefert unter anderem die Erklärung, warum der Parasit in den peripheren Zonen am besten wächst und in zentraleren Zonen nekrotisiert und an Aktivität verliert. Auch antiparasitäre Medikamente können in der Peripherie des Parasitengewebes die beste Wirkung mit den Parasitenzellen ausüben, wobei dann in Richtung zentrales Parasitengewebe der Konzentrationsgradient abnimmt und so auch die Wirkung der Medikation abnehmen wird. Dieses Phänomen könnte zur Erklärung beitragen, warum der Parasit gesamthaft nicht durch eine Albendazol-Therapie abgetötet werden kann, sondern in der Regel nur am Wachstum gehindert («sistiert») wird. Entsprechend kann man davon ausgehen, dass der Wirkstoffspiegel in zentraleren Bereichen des Parasitengewebes zu niedrig ist, um einen parasitiziden Effekt zu erzielen.

Die Inkubationszeit der AE bei immungesunden Patienten ist sehr lange und beträgt durchschnittlich 5–15 Jahre. Da das wachsende Parasitengewebe nicht zu systemischen Symptomen führt, wird die Erkrankung vor-

wiegend durch den infiltrativen, raumverdrängenden Prozess und die damit zusammenhängenden, induzierten Funktionsstörungen der Leber verursacht. Die häufigsten klinischen Zeichen zum Zeitpunkt der Diagnose sind Hepatomegalie, Ikterus und sekundäre biliäre Zirrhose. Leberabszesse und portale Hypertension sind selten. Metastasierungen finden sich in ca. 20–35% der AE-Patienten im fortgeschrittenen Stadium und betreffen vorwiegend Hirn, Lunge und Knochen.

Bildgebung

In der Ultrasonographie stellen sich AE-Läsionen aufgrund der fibrösen Struktur nicht kontrastverstärkt dar und erscheinen eher als heterogene, hypodense Läsionen mit irregulärer äusserer Begrenzung. Die Ultrasonographie wird häufig als primäres Verfahren eingesetzt, und eignet sich auch für Screeninguntersuchungen [7]. Mittels Ultraschall können unterschiedliche Verteilungsmuster für die Diagnose einer AE typisch sein, die Ausdruck der unterschiedlichen Aktivität darstellen [8]. Unterschieden werden verschiedene Verkalkungsgrade und ob die Läsionen singulär oder multipel auftreten. Der differentielle Nachweis von hyperechogenen und hypoechogenen Zonen erlaubt den Nachweis von zentralen nekrotischen Höhlen.

Weitere Schnittbilddiagnostik mittels Computertomographie (CT) und gegebenenfalls Magnetresonanztomographie (MRT) sind jedoch meist indiziert. In der CT kann die AE aufgrund der typischen Verkalkungen in der Regel früh erkannt und diagnostiziert werden (Abb. 2A und 2B). Weiterhin wird die CT zur Charakterisierung von AE-Hirnläsionen eingesetzt. Die MRT dient zur

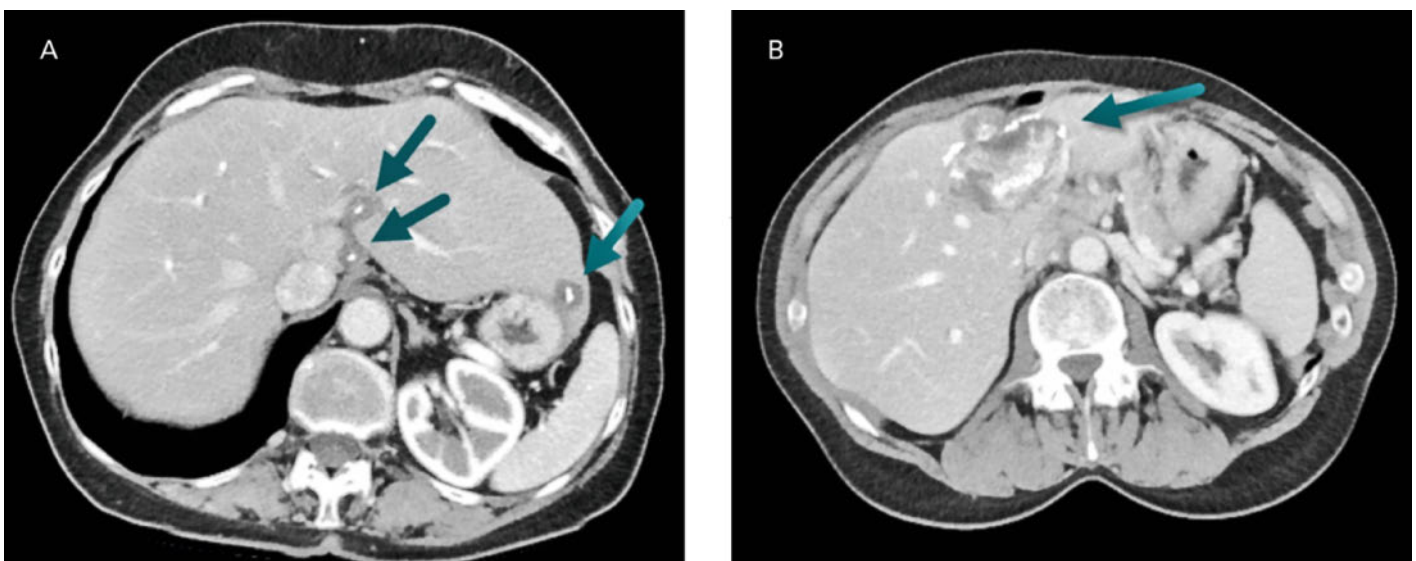


Abbildung 2: Computertomographie. **A)** Beispiel einer Patientin mit multiplen, zentral verkalkenden Herden (Pfeile). Hier handelte es sich um eine abortive Echinokokkose. **B)** Beispiel einer alveolären Echinokokkose der Leber mit zentralem, im Vergleich zu früheren Bildern grössenprogredientem, aktivem Herd sowie mit zentralen und peripheren (Pfeil) Verkalkungen.

Operationsplanung bei Läsionen, die zentral in der Leber und entlang von Gallenwegen wachsen. Im Gegensatz zum CT werden mittels MRT die für die AE typischen Verkalkungen nicht nachgewiesen. In den letzten Jahren wurde der Stellenwert der 18F-Fluoro-Deoxyglucose-(FDG)-Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-CT eingehend untersucht. In der PET lässt sich die Aktivität der AE gut nachweisen. Somit wird dieses Verfahren primär zur Verlaufskontrolle eingesetzt, um zu beurteilen, ob die medikamentöse Therapie sistiert werden kann. Für die primäre Diagnostik ist eine Untersuchung mittels PET-CT nicht indiziert.

Immunodiagnose der AE

Zur Serodiagnose einer Infektion mit *E. multilocularis* bieten sich ausgezeichnete serologische Tests an (z.B. Kombination von Em2-ELISA und Em18-ELISA, plus

EmVF-Westernblot), deren diagnostische Parameter (primäre Diagnose der AE, vor Behandlung) gut charakterisiert sind: diagnostische Sensitivität 99%, Spezifität 95–99%. Häufig stellt sich jedoch primär erst die Frage nach einer Echinokokkose (*Echinococcus* sp.), noch ohne Bedarf nach Spezifizierung. Dazu wird im Screening ein weiterer zusätzlicher Test verwendet, der EgHF- oder EmVF-ELISA, und zur weiteren Abklärung zusätzlich Eg- und/oder Em-Westernblot. Eine serologische Differenzierung zwischen AE und zystischer Echinokokkose (CE) (Abb. 3) gelingt in 95% der Echinokokkose-Fälle [6, 9].

Em2-ELISA

Dieser Test beruht auf der Verwendung eines Kohohydratantigens, das aus der azellulären Laminarschicht des Parasiten stammt. Der entsprechende Antikörpernachweis weist damit grundsätzlich auf eine Infektion

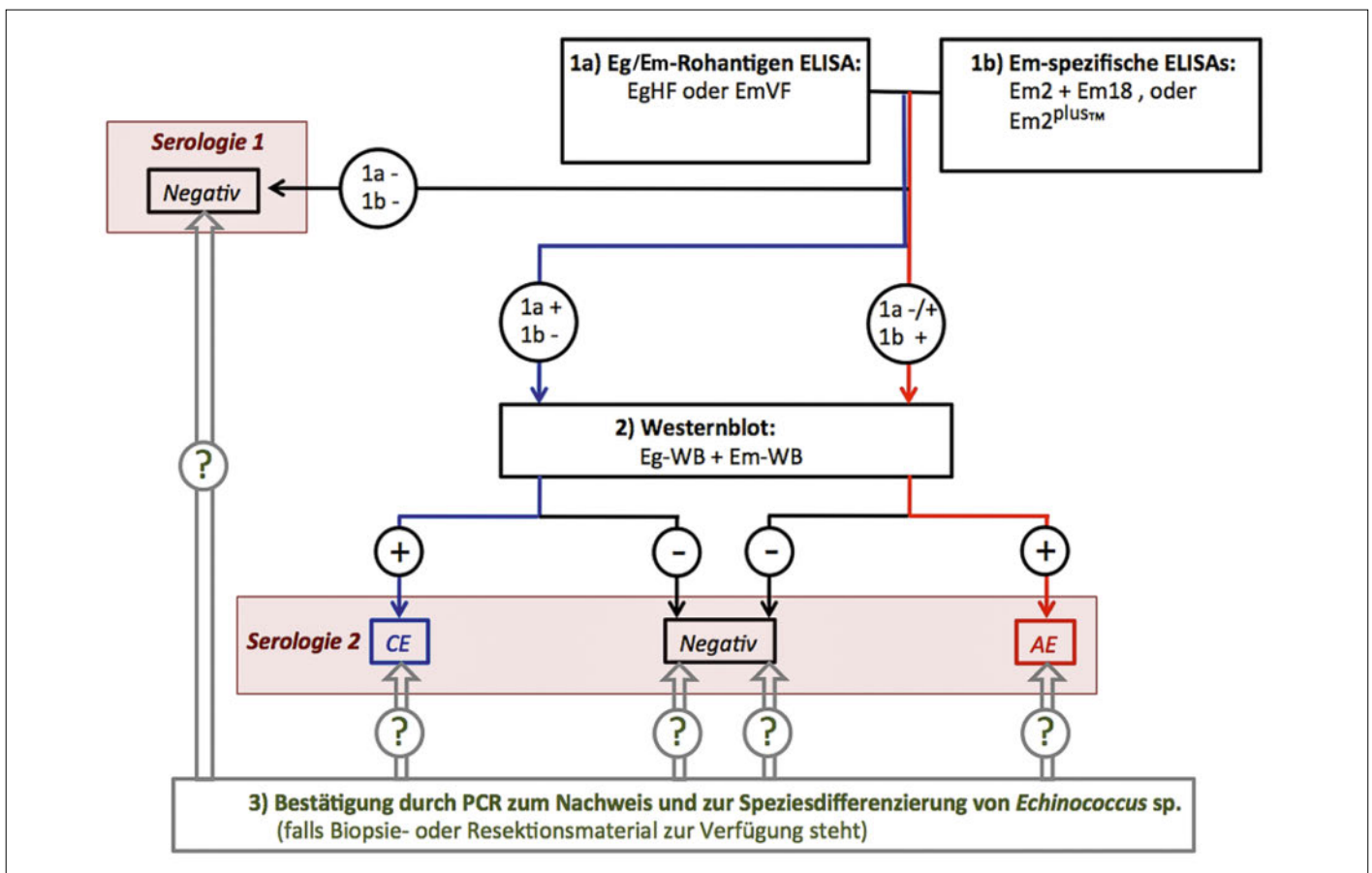


Abbildung 3: Schema zur Serodiagnose respektive Differentialdiagnose von alveolärer Echinokokkose (AE) und zystischer Echinokokkose (CE) mittels Antikörpernachweis und PCR. Die serologische Eingangsdiagnose wird mit einem Eg-ELISA basierend auf *E. granulosus*-Hydatidenflüssigkeitsantigenen (EgHF) oder einem Em-ELISA basierend auf *E. multilocularis*-Vesikelflüssigkeitsantigenen (EmVF) (1a) sowie Em-spezifischen ELISAs basierend auf Em2- und Em18-Antigenen durchgeführt. Seren mit negativen Resultaten in allen drei ELISAs werden definitiv als negativ eingestuft (siehe Serologie 1) und nicht weiter geprüft. Seren mit positivem Resultat in ELISAs 1a und/oder 1b werden mittels Eg- und Em-Westernblot (WB) weiter untersucht. Seren mit negativem Resultat in 2 werden definitiv als negativ eingestuft (siehe Serologie 2). Seren, die positiv in 1a, negativ in 1b und positiv in 2 sind, deuten auf eine CE hin (siehe blauer Pfad). Seren, die positiv oder negativ in 1a, positiv in 1b und positiv in 2 sind, deuten auf eine AE hin (siehe roter Pfad). Wie in 3 angezeigt (siehe grauer Pfad), kann eine Bestätigung oder Widerlegung (dargestellt durch Fragezeichen) von Resultaten aus der Serologie mittels PCR mit allfällig vorhandenem Biopsie- oder Resektionsmaterial (möglichst nativ) erfolgen (Vorsicht dazu bei CE, da Feinnadelpunktion/-aspirat i.d.R. bei CE nicht indiziert!). Die PCR erlaubt einen sensitiven Nachweis und gleichzeitig eine Speziesdifferenzierung von *Echinococcus* sp..

mit *E. multilocularis* hin, das heisst einschliesslich aktiver wie auch abortiver AE-Fälle.

Em-18-ELISA

Der Anti-Em18-Antikörpernachweis korreliert relativ gut mit dem Vitalitätsstatus des Parasiten, das heisst ein signifikanter Abfall beziehungsweise ein negatives Ergebnis in der Anti-Em18-Serologie weist auf eine Inaktivierung (oder komplette Resektion) des Parasiten hin. Der Em18-ELISA wird zur serologischen postoperativen respektive therapeutischen Verlaufskontrolle bei AE-Patienten verwendet.

Em-Westernblot

Der Em-Westernblot bietet die höchste diagnostische Sensitivität und hilft, die seltenen Fälle serologisch abzuklären, die in den ELISA-Untersuchungen fragliche Ergebnisse lieferten. Aufgrund unserer Erfahrung eignet sich der Em-Westernblot insbesondere auch zur Früherfassung einer Infektion. Zur verfeinerten Spezifitätsabklärung Em-Westernblot-positiver Fälle wird auf die Ergebnisse der Em-spezifischen ELISA zurückgegriffen.

Fazit: Zur optimalen serologischen Diagnose einer Infektion mit *E. multilocularis* beziehungsweise einer AE empfehlen wir, alle drei oben aufgeführten Tests einzusetzen. Für die serologische Verlaufskontrolle nach chirurgischer Radikalresektion eignet sich die Kombination des Em2-ELISA mit dem Em18-ELISA. Für die serologische Verlaufskontrolle während einer kontinuierlichen Albendazol-Therapie ist der Em18-ELISA von zentraler Bedeutung.

PNM Klassifizierung

Durch die World Health Organisation (WHO) wurde in Anlehnung an die TNM-Klassifizierung bei Tumoren die hepatische AE in PNM-Stadien eingeteilt: P = Parasitische Masse in der Leber, N = Miteinbezug benachbarter Organe, einschliesslich Lymphknoten, M = Metastasen. Die PNM-Angaben erleichtern die Identifikation der besten therapeutischen Verfahren [7]. Von zentraler Bedeutung ist die Beurteilung der chirurgische Resektabilität, zu welcher die Stadieneinteilung zwar Anhaltspunkte gibt, aber der Entscheid, ob ein hepatischer Befall mit *E. multilocularis* kurativ resezierbar ist, kann letztlich nur durch einen hepatobiliären Chirurgen mit Erfahrung in AE erfolgen und hängt zusätzlich vom Allgemeinzustand des Patienten ab.

Histologie / molekulare Diagnostik (PCR)

In PAS-gefärbten histologischen Präparaten lassen sich in der Regel die von einer Laminarschicht umhüllten

mikrovesikulären Strukturen des larvalen Parasitengewebes gut erkennen, gegebenenfalls können solche Präparate auch mittels Immunhistochemie charakterisiert werden [10]. Bei den seltenen diagnostischen Unklarheiten kann das Substrat einer Feinnadelpunktion respektive -aspiration (ggf. auch chirurgisches Resektionsmaterial) am besten mittels PCR («polymerase chain reaction») zuverlässig untersucht werden. Dazu eignet sich primär natives Gewebe. Formalinfixierte Proben können ebenfalls mittels PCR geprüft werden, Voraussetzung ist eine vorgängige Einbettung in Paraffin [11]. Die PCR-Ergebnisse erlauben spezifische Aussagen zur Parasitenart und ergeben die Möglichkeit einer weiteren, detaillierten Genotypisierung des Isolats. In der Regel führen jedoch Bildgebung kombiniert mit Serologie bereits zur gewünschten Speziesdiagnose, sodass eine Materialgewinnung nicht indiziert ist.

Therapie der AE

Prinzipiell bestehen zwei zentrale Behandlungsoptionen: die kurative Resektion oder die langfristige Therapie mit Albendazol bei nicht kurativ resezierbarem Befall von AE [7].

Chirurgie

Eine kurative Therapie ist nur bei radikaler chirurgischer Entfernung der gesamten Parasitenmasse möglich, dies mit adjuvanter beziehungsweise begleitender (zweijähriger) Gabe von Albendazol. Bei diesen Patienten

Eine kurative Therapie ist nur bei radikaler chirurgischer Entfernung der gesamten Parasitenmasse möglich.

ist eine langfristige Nachsorge indiziert, da die AE rezidivieren kann. Initial erfolgen einmal pro Jahr Untersuchungen mittels CT, begleitet von einer Serologie. Bei stabiler Situation kann auf eine rein serologische Nachsorge gewechselt werden.

Da jeder AE-Fall spezifische morphologische Eigenheiten aufweist, sollten AE-Operationen möglichst durch AE-erfahrene Chirurgen durchgeführt werden. Zentraler Aspekt einer kurativen Resektion ist die vollständige Entfernung der Herde. Heutzutage können kurative Eingriffe auch häufig laparoskopisch erfolgen und so dem Patienten einen grösseren Eingriff ersparen. Lebertransplantationen sind aufgrund des erheblichen Rezidivrisikos unter immunsuppressiver Therapie mit einer grossen Problematik behaftet. Trotz adjuvanter beziehungsweise begleitender Therapie mit Albendazol kann der Parasit sich in dieser Situation unkontrolliert vermehren [6].

Medikamentöse Therapie

Alle anderen, nicht radikaloperablen Fälle werden heutzutage primär chemotherapeutisch mittels täglicher kontinuierlicher, gegebenenfalls lebenslanger Einnahme von Benzimidazolen behandelt. Eine langfristige Behandlung ist aufgrund der Tatsache indiziert, dass die beiden verwendeten Benzimidazole (Albendazol und Mebendazol) in den meisten Fällen nur parasitostatisch und nicht parasitizid wirken. Albendazol ist der Wirkstoff der Wahl, weil dieser die beste Bioverfügbarkeit und einfachste Applikation aufweist. Die empfohlene Dosierung beträgt 10–15 mg/kg/Tag verabreicht in zwei Dosen (üblicherweise 2×400 mg pro

Alle nicht radikaloperablen Fälle werden primär chemotherapeutisch mit täglicher kontinuierlicher, gegebenenfalls lebenslanger Einnahme von Benzimidazolen behandelt.

Tag) mit je einer fetthaltigen Mahlzeit (nötig für eine gute Resorption). Mebendazol ist eine Alternative bei Unverträglichkeit gegenüber Albendazol und wird aufgeteilt in mindestens drei Dosen pro Tag verabreicht (Gesamtdosierung 40–50 mg/kg/Tag). Albendazol-Plasmaspiegel (vier Stunden nach Verabreichung) sollten 2, 4 und 12 Wochen nach Beginn der Therapie gemessen werden. Nach Beginn der Therapie sollen die Leberwerte (Aspartat-Aminotransferase [ASAT], Alanin-Aminotransferase [ALAT, Gamma-Glutamyltransferase [γ -GT]) zunächst alle zwei Wochen, dann monatlich und langfristig alle sechs Monate geprüft werden. Bei mehr als dreifach erhöhten Transaminasewerten sollte die Behandlung sistiert werden [7].

In der Schweiz ist Albendazol nicht für die Indikation «Echinokokkose» zugelassen. Entsprechend sind Rückfragen von den Krankenkassen nicht selten. Folgende Argumente sprechen für Albendazol anstatt Mebendazol: bessere Bioverfügbarkeit, bessere Compliance (2× täglich, geringere Tablettenmenge), einfacheres Monitoring, Kosten nicht wesentlich höher unter Berücksichtigung der grossen Anzahl benötigter Tabletten für Mebendazol-Therapie.

Mögliche Nebenwirkungen bei einer Albendazol-Therapie beinhalten neben dem relativ häufigen Anstieg der Leberenzyme seltener eine Leuko- bis Panzytopenie, Agranulozytose, Niereninsuffizienz, reversible Alopezie und erhöhten Hirndruck.

Parallel zur medikamentösen Therapie gehört ein interdisziplinäres Management akuter und chronischer Probleme, wie zum Beispiel Gallengangsobstruktionen, Abszessbildungen oder Thrombosen wichtiger Gefässe. Mindestens einmal pro Jahr ist eine Bildgebung als Kontrolle und zur Beurteilung allfälliger palliativer

Massnahmen indiziert. Unter Umständen muss eine palliative Chirurgie als letzte Option mitberücksichtigt werden.

Nachsorge

Rezidive können auch bis 20 Jahre nach kurativer Chirurgie auftreten [12]. Aus diesem Grund sind langfristige serologische Kontrollen bei kurativ resezierten Patienten anhand der Bestimmung von Anti-Em18- oder Anti-Em2-Antikörperkonzentrationen indiziert. Vollständiger Abfall beziehungsweise «Negativierung» des Antikörpernachweises zu nicht detektierbaren Antikörperkonzentrationen korreliert gut mit kurativer Resektion, bei einem Wiederanstieg ist hingegen von einem Rezidiv auszugehen. Die Nachsorge beinhaltet regelmässige Bildgebung mittels Ultraschall oder MRT/CT zuerst jährlich und nach fünf Jahren alle zwei Jahre.

Es gibt zunehmende Evidenz, dass die medikamentöse Therapie bei einer kleinen Anzahl der Patienten parasitizid wirkt. Bisher gibt es jedoch keine zuverlässigen Kriterien für den Nachweis einer medikamentösen Elimination des Parasiten. Mögliche Abbruchkriterien einer medikamentösen Therapie sind das Verschwinden von Anti-Em18-Antikörpern (Negativierung der Em18-Serologie), zunehmende Kalzifikation der Läsion und negatives PET.

Ausblick

Sofern es sich nicht um kurativ resezierte Läsionen handelt, ist die Frage nach der Dauer einer medikamentösen Therapie von grösster Wichtigkeit. Obwohl die medikamentöse Therapie primär parasitostatisch und nicht parasitizid wirkt, kann bei einem Teil der Patienten die AE mit der Zeit inaktiv werden. Die besten Hinweise für eine inaktive AE sind heutzutage die Seronegativierung gegen das Em18-Antigen und ein negatives PET. Letzteres wird jedoch für diese Indikation von der Krankenkassen nicht übernommen.

Obwohl die medikamentöse Therapie primär parasitostatisch und nicht parasitizid wirkt, kann bei einem Teil der Patienten die AE mit der Zeit inaktiv werden.

In Anbetracht der Zunahme der AE-Inzidenz und einer gewissen Assoziation mit immunsuppressiven Medikamenten oder Krankheiten muss in den kommenden Jahren abgeklärt werden, in welcher Form das opportunistische Auftreten von AE mit spezifischer immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression bei Organtransplantation oder chronisch entzündlichen

Korrespondenz:
Prof. Dr. Bruno Gottstein
Institut für Parasitologie
Departement für Infektions-
krankheiten und
Pathobiologie
Universität Bern
Länggassstrasse 122
CH-3012 Bern
bruno.gottstein[at]vetsuisse.
unibe.ch

Erkrankungen) oder Immundefizienzen zusammenhängt. Gleichzeitig muss ermittelt werden, in welchem Ausmass eine immunsuppressive Therapie bei diagnostizierter AE angepasst werden soll.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die alveoläre Echinokokkose hat seit ca. 2000 aufgrund der starken Verbreitung von Füchsen und deren Urbanisierung zugenommen.
- Primäre Diagnostik erfolgt mittels Bildgebung (v.a. CT und US) und Serologie.
- Serologie: Für die Diagnostik werden gleichzeitig Em2- und Em18-ELISA sowie Em-Westernblot eingesetzt; für eine Verlaufskontrolle liefert v.a. der Em18-ELISA wichtige Hinweise auf eine allfällige Inaktivierung des Parasiten.
- Die einzige kurative Therapie ist die radikale Resektion durch ein spezialisiertes Zentrum.
- Begleitend zur kurativen Resektion erfolgt postoperativ eine 2-jährige Therapie mit Albendazol.
- Bei nicht kurativ resezierbaren Läsionen erfolgt eine langfristige (ggf. lebenslängliche) Therapie mit Albendazol.
- Albendazol wird 2 × täglich mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen (2 × 400 mg/Tag; ggf. 10–15 mg/kg/Tag).
- Langfristige Nachsorge mindestens alle 2 Jahre aller Patienten in einem Zentrum.
- Es besteht ein wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen der alveolären Echinokokkose und Immunsuppression/Immuntherapie.

Literatur

- 1 Schweiger A, Ammann RW, Candinas D, Clavien PA, Eckert J, Gottstein B, et al. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(6):878–82.
- 2 Gottstein B, Stojkovic M, Vuitton DA, Millon L, Marcinkute A, Deplazes P. Threat of alveolar echinococcosis to public health – a challenge for Europe. *Trends Parasitol*. 2015;31(9):407–12.
- 3 Chauchet A, Grenouillet F, Knapp J, Richou C, Delabrousse E, Dentan C, et al.; FrancEchino Network. Increased incidence and characteristics of alveolar echinococcosis in patients with immunosuppression-associated conditions. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1095–104.
- 4 Gottstein B, Wang J, Boubaker G, Marinova I, Spiliotis M, Müller N, Hemphill A. Susceptibility versus resistance in alveolar echinococcosis (larval infection with *Echinococcus multilocularis*). *Vet Parasitol*. 2015;213(3–4):103–9.
- 5 Wang J, Gottstein B. Immunoregulation in larval *Echinococcus multilocularis* infection. *Parasite Immunol*. 2016;38(3):182–92.
- 6 Gottstein B, Beldi G. In: *Infectious Diseases*, 4th Edition (eds Jonathan Cohen, William G. Powderly, Stephen M. Opal), vol. 2. Elsevier, pp. 1038–45 (2016).
- 7 Stojkovic M, Gottstein B, Junghanns T: *Echinococcosis*. In: *Manson's Tropical Diseases*, 23rd edition (eds. J Farrar, PJ Hotez, T Junghanns, G Kang, D Laloo, N White), Elsevier Saunders, pp. 795–819 (2014).
- 8 Kratzer W, Gruener B, Kaltenbach TE, Ansari-Bitzenberger S, Kern P, Fuchs M, et al. Proposal of an ultrasonographic classification for hepatic alveolar echinococcosis: *Echinococcus multilocularis* Ulm classification-ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12392–402.
- 9 Müller NE, Frei S, Nuñez B. Improved serodiagnosis of alveolar echinococcosis of humans using an in vitro-produced *Echinococcus multilocularis* antigen. *Parasitology*. 2007;134:879–88.
- 10 Barth TF, Herrmann TS, Tappe D, Stark L, Grüner B, Buttenschoen K, et al. Sensitive and specific immunohistochemical diagnosis of human alveolar echinococcosis with the monoclonal antibody Em2G11. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(10):e1877.
- 11 Müller N, Hentrich B, Frey CF, Welle M. Quantitative PCR for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis from formalin-fixed and paraffin-embedded skin sections. *Mol Cell Probes*. 2015;29(6):507–10.
- 12 Ammann RW, Stumpe KDM, Grimm F, Deplazes P, Huber S, Bertogg K, et al. Outcome after discontinuing long-term benzimidazole treatment in 11 patients with non-resectable alveolar echinococcosis with negative FDG-PET/CT and anti-Em11/3-10 serology. *Parasitol. Int*. 2015;64:587–90.

Was ist neu?

Meldepflichtige Infektionskrankheiten

Dr. med. Veronika Bättig^a, Dr. sc. nat. Sabine Basler^b, Prof. Dr. med. Andreas F. Widmer^a, PD Dr. med. Nina Khanna^a

^a Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

^b Bundesamt für Gesundheit (BAG)



In Zeiten der Globalisierung und vermehrten Migrationsbewegungen können sich lokale Ausbrüche übertragbarer Infektionskrankheiten rasch zu einer internationalen Bedrohung ausweiten. Nationale und internationale Beispiele der letzten 40 Jahre zeigen, dass zur effizienten Bekämpfung die Entwicklung und Implementierung eines gut funktionierenden Meldewesens von grosser Bedeutung ist.

Einleitung

Zeitgleich mit dem revidierten Epidemiengesetz sind am 1. Januar 2016 auch die Verordnung über die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten des Menschen (Epidemienverordnung, EpV) sowie die Verordnung des Eidgenössischen Departements des Inneren (EDI) über die Meldung von Beobachtungen übertragbarer Krankheiten des Menschen in Kraft getreten (auch Melde-VO genannt).

Der vorliegende Artikel beleuchtet die Wichtigkeit der Meldepflicht anhand von historischen nationalen und internationalen Beispielen wie AIDS, Listerien, EHEC/HUS, SARS, Ebola- und Zika-Fieber und erläutert die Anpassungen der Verordnung sowie die Neuerungen ab 2016 im Detail (Abb. 1).

Meldepflichtige Krankheiten gestern und heute – historische Schlaglichter

AIDS/HIV 1981 bis dato: von der Entdeckung bis zur aktuellen Präventionskampagne

Zu Beginn der 1980er-Jahre machen Ärzte in den USA die Beobachtung, dass bis anhin gesunde, junge Männer an schweren opportunistischen Infektionen erkranken. Am 5. Juni 1981 erscheint im «Morbidity and Mortality Weekly Report» (MMWR) erstmals ein Artikel über eine Fallserie von fünf Patienten mit biotisch gesicherter *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Bei den Betroffenen handelt es sich allesamt um junge homosexuelle Männer, welche im Zeitraum von Oktober 1980 bis Mai 1981 an verschiedenen Spitälern in Los Angeles behandelt wurden. Recherchen anhand weiterer Fallberichte zeigen eine mit dem Phänomen korrelierende erworbene T-Zelldefizienz [1]. 1982 wird der Er-

krankung der Name «Acquired Immune Deficiency Syndrome» (AIDS) gegeben [2], 1983 kann das «Human Immunodeficiency Virus» (HIV) isoliert und mit AIDS in Verbindung gebracht werden [3].

Die Krankheit breitet sich rasch aus, auch in der Schweiz werden Fälle dokumentiert. Eine gross angelegte Präventionskampagne wird vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) lanciert und bis heute fortgeführt. Als erstes Land finanziert die Schweiz ab 1988 eine nationale prospektive Kohorte [4], welche bis heute massgeblich zur Optimierung der Diagnose- und Therapiestrategien beigetragen hat. Nichtsdestotrotz bleibt die Zahl der Neudiagnosen in den letzten Jahren stabil bei 500–600 pro Jahr [5].

Listerien-Ausbruch 1983–1987: Schweizer Käse führt zu internationalem Aufruhr

Jährlich werden in der Schweiz durchschnittlich 40 bis 50 Fälle von Listeriose gemeldet [6]. Im Winter 1983/84 fällt im Kanton Waadt und den Nachbarkantonen eine aussergewöhnliche Häufung auf: In Lausanne wird ein Cluster von 25 Erkrankungen gemeldet, weitere 15 Fälle in Genf und Neuchâtel. Neben der zeitlich-saisonalen Häufung betreffen die aktuellen Fälle hauptsächlich vorgängig gesunde Patienten; zudem wird ein ungewöhnlich hoher Anteil an Meningoenzephalitis und Letalität verzeichnet [7]. Epidemiologische Studien werden eingeleitet und in einer Fall-Kontroll-Studie zeigt sich, dass 84% aller Erkrankten vorgängig «Vacherin Mont d'Or» konsumiert haben. Weitere Lebensmittelanalysen bestätigen den Verdacht, sodass am 20. November 1987 die Herstellung und der Verkauf des berühmten Waadtler Weichkäses verboten und die vorrätigen rund 2000 Tonnen vernichtet werden. Lebensmittelkontrolleure beschlagnahmen die ausgelie-



Veronika Bättig



Abbildung 1: BAG-Poster «Meldepflichtige übertragbare Krankheiten und Erreger» in alphabetischer Reihenfolge (Zika fehlt noch) [27]. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG). Abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/meldesysteme-infektions-krankheiten/meldepflichtige-ik.html>.

ferten Bestände, die World Health Organisation (WHO) wird informiert und der kontaminierte Käse auch im Ausland eingezogen [8].

EHEC/HUS-Epidemie 2011: wenn Gemüse vermeintlich krank macht

Anfang Mai 2011 erkrankten in Hamburg und Umgebung mehrere Personen an blutigen Durchfällen, ausgelöst durch eine Infektion mit «entero-hämorrhagischen *Escherichia coli*» (EHEC). Innert kurzer Zeit werden dem Gesundheitsamt Hamburg als Komplikation mehrere Fälle von «hämolytisch-urämischem Syndrom» (HUS) gemeldet. Aufgrund dieser Häufung werden durch das Robert Koch-Institut (RKI) bereits am Folgetag weitere Untersuchungen eingeleitet. Als Auslöser wird ein – wahrscheinlich durch Lebensmittel übertragener – neuer und äusserst pathogener EHEC-Stamm vom Serotyp O104:H4 identifiziert [9]. Eine erste Fall-Kontroll-Studie weist daraufhin, dass die Übertragung durch den Verzehr von rohem Gemüse erfolgt, sodass am 25. Mai 2011 in Norddeutschland von offizieller Seite vom Konsum von rohen Tomaten, Gurken und Blattsalaten abgeraten wird [10]. Die Epidemie befindet sich zu diesem Zeitpunkt auf dem Höhepunkt mit 161 neuen EHEC-Infektionen sowie 63 neuen HUS-Erkrankungen an einem Tag; die Bevölkerung reagiert entsprechend verunsichert.

Weitere epidemiologische Studien stellen schliesslich eine Verbindung zu einem niedersächsischen Sprossenslieferanten her [11]; das RKI und nachfolgend auch die WHO, die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) und das «European Centre for Disease Prevention and Control» (ECDC) raten nun vom Verzehr von rohen Sprossen ab. Es wird vermutet, dass kontaminierte, aus Ägypten importierte Bockshornkleesamen, die zur Sprossenproduktion verwendet wurden, die Ursache für die EHEC-Epidemie darstellen. Auch wenn kein direkter Erregernachweis auf den Lebensmitteln gelingt, werden mehrere Chargen von Bockshornkleesamen aus Ägypten zurückgenommen und die Einfuhr vorübergehend verboten.

Am 26. Juli 2011 wird die Epidemie vom RKI offiziell als beendet erklärt. Insgesamt ist es während dem Ausbruch zu 3816 Erkrankungen mit 54 Todesfällen gekommen [12].

SARS-Pandemie 2002–2003: die erste Seuche des 21. Jahrhunderts

Der Ursprung der Pandemie ist auf eine südchinesische Provinz zurückzuführen, wo im November 2002 ein Bauer an einer atypischen Pneumonie erkrankt. Eine weitere Person wird im Spital behandelt und steckt

nachweislich mehrere medizinische Angestellte an [13]. Ende Januar 2003 werden die chinesischen Behörden über das Auftreten einer bislang unbekannten, sich rasch ausbreitenden Lungenerkrankung mit mehreren Todesfällen informiert, ohne dass weitere Massnahmen ergriffen werden. Am 11. Februar 2003 wird zwar Meldung an die WHO erstattet [14], wenige Tage später aber berichtet die chinesische Regierung, der Ausbruch sei unter Kontrolle.

Am 21. Februar 2003 reist ein – zu diesem Zeitpunkt bereits erkrankter – Pneumologe an eine Hochzeit nach Hongkong. Innert kurzer Zeit steckt er dort ein Dutzend Hotelgäste an, welche das Virus mittels Interkontinentalflügen in die Welt tragen. Die WHO errechnet später, dass ca. 4000 SARS-Erkrankungen weltweit auf diesen sogenannten «superspreader» zurückzuführen

Etwas 4000 SARS-Erkrankungen weltweit waren auf den «superspreader» zurückzuführen.

sind [13, 14]. Es kommt zu Ausbrüchen in Vietnam, Singapur und Kanada.

Am 12. März 2003 löst die WHO einen weltweiten Alarm aus [15]; intensive Abklärungen werden in die Wege geleitet und Reisewarnungen herausgegeben. Die Erkrankung erhält den Namen «Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom» (SARS), als Auslöser kann ein neues Coronavirus identifiziert werden [16]. Währenddessen steht in Hongkong das öffentliche Leben still und der Bundesrat der Schweiz fasst den Beschluss, an der Schmuck- und Uhrenmesse in Basel und Zürich kein Verkaufspersonal aus den Risikoländern Hongkong, China, Singapur und Vietnam zuzulassen. Daraus resultiert eine erhebliche Einbusse auf die ungefähr 18 Milliarden Umsatz während der Messe, die Messe in Zürich wird sistiert.

Am 28. April 2003 wird in Vietnam der Ausbruch für beendet erklärt, in den folgenden Wochen auch in Singapur und Hongkong. Im Juli 2003 gibt die WHO Entwarnung in Bezug auf SARS [13].

Als Folge dieser Pandemie bleibt die Erkenntnis, in welcher Dimension und mit welcher Dynamik ein lokaler Ausbruch sich in der globalisierten Welt des 21. Jahrhunderts zu einer internationalen Bedrohung ausweiten kann und dass derartige Epidemien sowohl wirtschaftliche als auch sozialpolitische Folgen haben können. Die WHO beschliesst umgehend, das aus den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts stammende Internationale Sanitätsreglement zu revidieren. Im Mai 2005 verabschiedet die Weltgesundheitsversammlung die Internationalen Gesundheitsvorschriften 2005; diese treten in der Schweiz 2007 in Kraft und beeinflussen die Revision des Epidemiengesetzes massgeblich. Die SARS-Pandemie war somit also der konkrete

Auslöser für die Revision des Epidemiengesetzes, das am 1.1.2016 in Kraft getreten ist.

Ebola-Epidemie in Westafrika 2014–2015: eine neue Bedrohung

Ende Dezember 2013 erkrankt in Guinea der erste Patient an Ebola-Fieber, einer Infektionskrankheit aus der Gruppe der viralen hämorrhagischen Fieber. In den folgenden Wochen kommt es im Südosten des Landes zu weiteren 49 Erkrankungsfällen. Am 23. März 2014, drei Monate nach dem ersten Erkrankungsfall, wird die WHO offiziell über einen Ebola-Ausbruch in Guinea informiert [17].

Bald werden in den Nachbarländern Sierra Leone und Liberia Ebola-Erkrankungen gemeldet. Als auch in Nigeria Fälle auftreten, erklärt die WHO im August 2014 die aktuelle Ebola-Epidemie in Westafrika als «gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite». Zu diesem Zeitpunkt sind bereits 1711 Fälle von Ebola-Erkrankungen mit 932 Todesfällen bekannt [18]; es handelt sich um den grössten Ebola-Ausbruch der Geschichte.

In der Folge wird in den betroffenen Ländern der Notstand ausgerufen und die Grenzen teilweise geschlossen. Weltweit werden Vorsichtsmassnahmen ergriffen; in der Schweiz wird unter anderem Anfang August 2014 vom BAG eine Task Force ins Leben gerufen, mehrere Schweizer Spitäler richten vorsorglich eine Ebola-Station ein. Ein Arzt, welcher sich während eines Einsatzes in Sierra Leone infiziert hat, wird im November/Dezember 2014 16 Tage lang stationär in Genf behandelt. Im Oktober 2014 kommt es zu ersten Ebola-Erkrankungen ausserhalb von Afrika, namentlich in den USA und Spanien, auch mit Übertragungen auf das medizinische Personal. Neben der Suche nach einer Therapie wird in die Entwicklung eines Impfstoffes investiert; dieser wird im Verlauf der Epidemie teilweise erfolgreich eingesetzt [19].

Im Jahr 2015 sinkt die Zahl der Neuinfektionen, ab August 2015 kommt es nur noch zu sporadischen Erkrankungen. Am 29. März 2016 verkündet die WHO das Ende der «gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite». Ende des Ebola-Ausbruchs in Sierra Leone ist offiziell am 17. März 2016, in Guinea am 1. Juni 2016 und in Liberia am 9. Juni 2016. Gemäss Angaben der WHO wurden in diesen drei Ländern insgesamt 28 616 Fälle von Ebola-Fieber gemeldet, darunter 11 310 Todesfälle [20].

Die humanitären und wirtschaftlichen Folgen dieser Epidemie machen sich bis heute bemerkbar. Insbesondere die hohen Ansteckungsraten des Spitalpersonals hinterlassen ihre Spuren in der Gesundheitsversorgung. Rascheres Melden und Eingreifen der Gesundheitsbehörden beziehungsweise eine bessere Infrastruktur hät-

ten das Ausmass dieser Epidemie wesentlich verringern könnten.

Zika-Virus-Infektionen 2015–dato: von «harmless to harmful»

Das Zika-Virus, in erster Linie durch den Stich von infizierten *Aedes*-Mücken übertragen, wird erstmals 1947 im «Zika Forest» in Uganda isoliert. Zu Beginn treten Erkrankungen sporadisch in Asien und Afrika auf, ein erster Ausbruch wird 2007 auf einer Insel in Mikronesien dokumentiert. 2013–2014 folgen weitere Ausbrüche in Französisch-Polynesien, welche zu diesem Zeitpunkt weltweit wenig Beachtung finden [21].

Am 29. März 2015 informiert Brasilien die WHO erstmals über das gehäufte Auftreten einer milden, fieberhaften Erkrankung im Nordosten des Landes, die selbstlimitierend ist und mit einem Exanthem einhergeht. Im Mai 2015 bestätigt das nationale Referenzlabor von Brasilien, dass Zika-Virus im Umlauf ist, woraufhin die WHO Empfehlungen zur Surveillance und Testung veröffentlicht [22]. Ab November 2015 werden Fälle von autochthonen Zika-Virus-Transmissionen in mehreren lateinamerikanischen Ländern und der Karibik gemeldet.

Gleichzeitig deklariert Brasilien im November 2015 einen nationalen «Public Health Notfall» wegen eines aussergewöhnlichen Anstieges von Neugeborenen mit Mikrozephalie sowie gehäuften Auftretens von neurologischen Symptomen in Zusammenhang mit Infektionen [23]. Im Verlauf verdichten sich die Hinweise einer ursächlichen Beziehung zwischen der Zika-Virus-Infektion in der Schwangerschaft und einer Mikrozephalie des Neugeborenen: Zika-Virus kann in Amnionflüssigkeit sowie in Blut- und Gewebeproben von Neugeborenen mit Mikrozephalie nachgewiesen werden [24]. Aufgrunddessen erklärt die WHO am 1. Februar 2016 die Epidemie zur «gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite» [25]. Es folgen Reiseempfehlungen, die schwangeren Frauen von Reisen in Gebiete, in denen Zika-Virus endemisch vorkommt, abraten. Zynischerweise werden aber den Frauen in den betroffenen Ländern nur dürftige Empfehlungen abgegeben. Nach Diskussionen wird entschieden, dass die olympischen Sommerspiele 2016 dennoch wie geplant in Rio de Janeiro stattfinden sollen.

Die WHO lanciert einen «Strategie-Plan» mit Fokus auf Prävention und Management von Komplikationen. Vermehrt wird in die Vektorkontrolle und die Entwicklung von Impfungen investiert.

Am 18. November 2016 hat sich die Lage soweit stabilisiert, dass die WHO den globalen Notstand für beendet erklärt [23]. Die Bemühungen hinsichtlich Prävention sowie die Reisewarnungen für Schwangere werden fortgesetzt, ebenso bleibt die Verunsicherung.

... und morgen?

Im Februar 2017 warnt Bill Gates an der Sicherheitskonferenz in München vor einer globalen Pandemie und stuft eine solche als eine der drei grössten weltweiten Bedrohungen der Zukunft ein – neben dem Klimawandel und dem Risiko eines nuklearen Krieges. Gleichzeitig wirbt er für die im September 2016 gegründete öffentlich-private «Coalition for Epidemic Preparedness Innovations» (CEPI) zur Bekämpfung von Seuchenausbrüchen.

Derweilen werden in der Schweiz im Dezember 2016 die ersten zwei Fälle von Andes-Hantavirus in Bern gemeldet: Ein Ehepaar erkrankt nach einer dreimonatigen Südamerika-Reise an einem Hantavirus-induzierten kardiopulmonalen Syndrom (HPS) und wird auf der Intensivstation im Inselspital Bern behandelt. Das Andesvirus ist das bisher einzige bekannte Hantavirus, das auch von Mensch zu Mensch übertragen werden kann; dank rascher Reaktion und Einhalten von Isolationsmassnahmen konnten nosokomiale Übertragungen in diesem Fall glücklicherweise verhindert werden [26].

Wachsamkeit ist somit auch hierzulande angebracht, insbesondere da die Schweizer Bevölkerung aufgrund des Wohlstands mehr reist als der Durchschnitt in Europa. Nichtsdestotrotz ist aber festzuhalten, dass «Häufungen von seltenen und gefährlichen Infektionskrankheiten» in der Schweiz wohl eher die Ausnahme sind.

Meldepflicht: wozu melden?

Obige Beispiele machen es deutlich: Die Überwachung von übertragbaren Krankheiten mit Risiko für die öffentliche Gesundheit ermöglicht, Ausbrüche zeitnah zu erkennen. Nur was frühzeitig erkannt wird, kann wirkungsvoll beeinflusst werden. Dies gilt für «alte Bekannte» wie zum Beispiel die Masern und Tuberkulose, aber auch für neuartige und/oder ungewöhnliche Gesundheitsbedrohungen wie beispielsweise Antibiotikaresistenzen oder seltene Hantaviren.

Besonders in Zeiten der Globalisierung und vermehrter Migrationsbewegungen sind rasches Erkennen und Handeln gefragt, denn lokale Ausbrüche können sich schnell zu einer internationalen Bedrohung ausweiten. Auch zukünftig ist es entscheidend, den Fokus auf die Entwicklung und Implementierung von Präventionsmassnahmen wie zum Beispiel Reiseempfehlungen oder Sensibilisierungskampagnen zu setzen.

Als Grundlage der Erfassung dient ein obligatorisches Meldesystem, das in der Schweiz vom BAG in Zusammenarbeit mit den Kantonsärztlichen Diensten (KAD), den Laboratorien und der Ärzteschaft betrieben wird.

Seit dem 1.1.2016 ist die Früherkennung von seltenen, gefährlichen und unbekannten Erregern im Rahmen des neuen Epidemiengesetzes explizit gesetzlich vorgeschrieben. Für diese Themen sowie für Häufungen existieren eigene Meldeformulare.

Was wird gemeldet:

- **Aussergewöhnlicher klinischer oder laboranalytischer Befund:**
Konkret klinischer Befund oder Todesfall, der auf eine ungewöhnliche oder unerwartete übertragbare Krankheit schliessen lässt (Erreger, Schweregrad)
und
Massnahmen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit erfordern könnte.
- **Häufung von klinischen oder laboranalytischen Befunden:**
Konkret Krankheits- oder Todesfälle, die das zu erwartende Ausmass übersteigen (Ort, Zeitraum)
und
mutmasslich auf eine übertragbare Krankheit zurückzuführen sind
und
Massnahmen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit erfordern könnten
(z.B. Häufungen von gastrointestinalen [Noroviren, Salmonellen], lebensmittelübertragenen [enterohämorrhagische *E.coli*, Listerien], respiratorischen [*Bordetella pertussis*, Legionellen] oder anderen Erregern).
- **Weitere definierte Erkrankungen und Erreger (Abb. 1)**

Ein Leitfaden zur Meldepflicht und weitere Unterlagen finden sich unter: www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik.html.

Neuerungen

Grundsätzlich hat sich beim obligatorischen Meldesystem nichts geändert. *Meldepflichtig* sind weiterhin Ärztinnen, Ärzte, Spitäler und Laboratorien im Rahmen ihrer Tätigkeit der Diagnose und Behandlung von übertragbaren Krankheiten.

Der *Meldeweg* bleibt derselbe: Ärztinnen und Ärzte melden weiterhin an KAD und Laboratorien zusätzlich ans BAG. Ärztinnen und Ärzte melden seit 2016 in der Regel nur noch einmal. Zeitnah nach der Diagnosestellung, das heisst innert der vorgegebenen Meldefrist von 2 bzw. 24 Stunden bzw. 1 Woche (Abb. 2), ist eine Meldung zum klinischen Befund (Abb. 3) zu übermitteln. Diese ersetzt die bisherige Kombination von Arzt-Erstmeldung und Ergänzungsmeldung. Lediglich bei Tuberkulose, Masern, kongenitalen Röteln und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sind die im Krankheits- respektive Behandlungsverlauf anfallenden Informationen auf einem zweiten Formular, der Ergänzungsmeldung zum klinischen Befund, zu übermitteln. Bei einigen

Meldepflichtige übertragbare Krankheiten

2017

Krankheiten	Erreger	Frist	Personendaten		Arztmeldung ¹ Meldung zum klinischen Befund	Labormeldung ²		
			Initialen	voller Name		Meldung zum positiven labor-analytischen Befund	Meldung zum negativen labor-analytischen Befund	Weiterleitung von Proben
Aids ³	HI-Virus ³	1 Woche	x ³		x	x		x ⁸
Anthrax / Milzbrand	<i>Bacillus anthracis</i>	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ⁸
Botulismus	<i>Clostridium botulinum</i>	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ⁸
Brucellose	<i>Brucella</i> spp.	1 Woche	x			x		x ¹⁰
Campylobacteriose	<i>Campylobacter</i> spp.	24 Stunden	x			x		x ¹¹
Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae (CPE)	Enterobacteriaceae (CPE)	1 Woche	x		x	x		
Chikungunya-Fieber	Chikungunya-Virus	24 Stunden		x	x	x		x ¹⁰
Chlamydiose	<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 Woche	x			x		
Cholera	<i>Vibrio cholerae</i>	24 Stunden		x	x	x		x ¹²
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)	Prionen	1 Woche		x	xx	x		x ¹³
Dengue-Fieber	Dengue-Virus	24 Stunden		x	x	x		x ¹⁰
Diphtherie	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> und andere toxin-bildende Corynebakterien (<i>C. ulcerans</i> , <i>C. pseudotuberculosis</i>)	24 Stunden		x	x	x	x ⁸	
Ebola-Fieber	Ebola-Virus	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ¹⁴
Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i> -Infektion (EHEC, VTEC, STEC)	Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i> (EHEC, VTEC, STEC)	24 Stunden		x	x	x		x ¹⁰
Frühsummer-Meningo-Enzephalitis (FSME)	Zeckenenzephalitis-Virus	1 Woche	x		x	x		
Gelbfieber	Gelbfieber-Virus	24 Stunden		x	x ⁵	x	x	x ⁸
Gonorrhoe	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 Woche	x		x	x		
<i>Haemophilus influenzae</i> -Erkrankung, invasive	<i>Haemophilus influenzae</i>	1 Woche	x		x	x		
Hanta-Fieber	Hanta-Virus	1 Woche	x		x	x		
Hepatitis A	Hepatitis-A-Virus	24 Stunden		x	x	x		
Hepatitis B	Hepatitis-B-Virus	1 Woche		x	x	x		
Hepatitis C	Hepatitis-C-Virus	1 Woche		x	x	x		
HIV-Infektion ³	HI-Virus ³	1 Woche	x ³		x	x		x ⁸
Influenza, neuer Subtyp	Influenza-A-Virus des Typs HxNy (neuer Subtyp mit pandemischem Potenzial)	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ⁸
Influenza, saisonale Grippe	Influenzaviren (saisonale, nicht-pandemische Typen und Subtypen)	1 Woche	x			x		
Krim-Kongo-Fieber	Krim-Kongo-Virus	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ¹⁴
Lassa-Fieber	Lassa-Virus	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ¹⁴
Legionellose	<i>Legionella</i> spp.	1 Woche		x	x	x		x ¹²
Listeriose	<i>Listeria monocytogenes</i>	24 Stunden		x	x	x		x ¹²
Malaria	<i>Plasmodium</i> spp.	1 Woche	x		x	x		
Marburg-Fieber	Marburg-Virus	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ¹⁴
Masern	Masernvirus	24 Stunden		x	xx	x	x ⁷	
Meningokokken-Erkrankung, invasive	<i>Neisseria meningitidis</i>	24 Stunden		x	xx	x		x ¹²
Middle East respiratory syndrome (MERS)	MERS Coronavirus	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ⁸
Pest	<i>Yersinia pestis</i>	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ⁸
Pneumokokken-Erkrankung, invasive	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 Woche	x		x	x		x ¹²
Pocken	Pockenvirus (<i>Variola/Vaccinia</i>)	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ¹⁴
Polio (Kinderlähmung)	Poliovirus	24 Stunden		x	x ⁵	x		x ¹⁰
Q-Fieber	<i>Coxiella burnetii</i>	1 Woche	x			x		x ¹⁰
Röteln	Rötelnvirus	24 Stunden		x	xx	x		
Salmonellose	<i>Salmonella</i> spp.	24 Stunden		x		x		x ¹⁶
Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom (SARS)	SARS Coronavirus	2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x	x	x ⁸
Shigellose	<i>Shigella</i> spp.	24 Stunden		x		x		x ¹¹
Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>	1 Woche	x		x	x		
Tetanus (Wundstarrkrampf)	<i>Clostridium tetani</i>	1 Woche	x		x			
Tollwut	Rabiesvirus	24 Stunden		x	x ⁵	x	x	x ⁸
Trichinellose	<i>Trichinella spiralis</i>	1 Woche	x		x	x		
Tuberkulose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex	Arzt: 1 Woche Labor: 24 Std		x	xx	x		x ¹⁷
Tularämie	<i>Francisella tularensis</i>	1 Woche	x		x	x		x ¹⁰
Typhus abdominalis/Paratyphus	<i>Salmonella</i> Typhi/Paratyphi	24 Stunden		x	x	x		
West-Nil-Fieber	West-Nil-Virus	1 Woche	x		x	x		x ⁸
Zika-Virus-Infektion	Zika-Virus	24 Stunden		x	x	x		x ¹⁸
Häufung von klinischen oder laboranalytischen Befunden		24 Stunden			x	x		x ¹⁰
Aussergewöhnlicher klinischer oder laboranalytischer Befund		2 Stunden ⁴		x	x ⁵	x		x ¹⁰


¹ Meldungen an den kantonsärztlichen Dienst des Wohn- bzw. Aufenthaltsortes der Patientin/des Patienten senden.² gleichzeitige Meldung an den kantonsärztlichen Dienst des Wohn- bzw. Aufenthaltsortes der Patientin/des Patienten und an das BAG.³ bei HIV/Aids unter Initialen den ersten Buchstaben und die Anzahl der Buchstaben des Vornamens eintragen (z.B. 'H4' für Hans oder 'H4-5' für Hans-Peter).⁴ telefonisch zu melden⁵ Meldung zusätzlich direkt an das BAG⁶ nur bei negativem Toxin-Nachweis⁷ nur bei negativem PCR (keine Serologie)⁸ Proben sind nach der Primärdiagnostik an die vom BAG bezeichneten Bestätigungslaboratorien weiterzuleiten.⁹ Proben sind an das vom BAG bezeichnete Referenzzentrum weiterzuleiten.¹⁰ Proben sind nach Aufforderung durch das BAG an das Referenzzentrum weiterzuleiten.¹¹ Isolate sind nach Aufforderung durch das BAG an das Referenzzentrum weiterzuleiten.¹² Isolate sind an das vom BAG bezeichnete Referenzzentrum weiterzuleiten.¹³ Proben sind bei Verdacht auf vC-JK an das vom BAG bezeichnete Labor zu senden.¹⁴ Proben sind ausschliesslich durch das vom BAG bezeichnete Referenzzentrum zu analysieren.¹⁵ ausgewählte Proben sind nach Aufforderung durch das BAG an das Referenzzentrum weiterzuleiten.¹⁶ alle nicht dem Serotyp Enteritidis angehörenden Isolate sind an das vom BAG bezeichnete Referenzzentrum weiterzuleiten;

Isolate des Serotyps Enteritidis sind nach Aufforderung durch das BAG an das Referenzzentrum weiterzuleiten.

¹⁷ Bei Resistenz gegen Rifampicin sind Proben an das vom BAG bezeichnete Referenzzentrum weiterzuleiten.¹⁸ Proben von Schwangeren sind an das Referenzzentrum weiterzuleiten. Proben anderer Verdachtsfälle sind nach Aufforderung durch das BAG an das Referenzzentrum weiterzuleiten.^{xx} zusätzlich: Ergänzungsmeldung zum klinischen Befund

Abbildung 2: Übersicht über meldepflichtige übertragbare Krankheiten mit der gesetzlichen Meldefrist [27]

(Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Bundesamtes für Gesundheit). Abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik.html>.



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit

2017
anmelden

Bitte ausgefüllt innerhalb 1 Woche
an Kantonsärztin/-arzt^a senden
(nicht direkt ans BAG).^b

Tuberkulose (TB) Meldung zum klinischen Befund

Patient/in

Name/Vorname: _____ Geburtsdatum: ____/____/____ Geschlecht: ☐ w ☐ m

Strasse: _____ PLZ/Wohnort: _____ Kanton: _____ Tel.: _____

Wohnsitzland, falls nicht CH: _____

Nationalität: ☐ CH ☐ andere: _____ Geburtsland: _____

Bei Personen mit Nationalität/Geburtsland anders als CH, Datum der Einreise in die Schweiz (Monat/Jahr): ____/____

Diagnose und Manifestation

Befallene Organe:

<input type="checkbox"/> Lunge	<input type="checkbox"/> intrathorakale Lymphknoten	<input type="checkbox"/> extrathorakale Lymphknoten
<input type="checkbox"/> Pleura	<input type="checkbox"/> Meningen	<input type="checkbox"/> ZNS (nicht meningeal)
<input type="checkbox"/> urogenital	<input type="checkbox"/> Peritoneum/Verdauungstrakt	<input type="checkbox"/> disseminierte Form
<input type="checkbox"/> Wirbelsäule	<input type="checkbox"/> Knochen/Gelenke (ausser Wirbelsäule)	<input type="checkbox"/> andere Lokalisationen: _____

Labor: Name/Tel.: _____

Direkte Mikroskopie:

<input type="checkbox"/> Sputum	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> ausstehend <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt
<input type="checkbox"/> Bronchialsekret oder Bronchiallavage	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> ausstehend <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt

Molekular-biologischer Direktnachweis: Material: _____ ☐ positiv ☐ negativ ☐ ausstehend ☐ nicht durchgeführt

Kultur: Material: _____ ☐ positiv ☐ negativ ☐ ausstehend ☐ nicht durchgeführt

Verlauf

Anamnese:

Wurde jemals eine TB diagnostiziert? ☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt

Falls ja, Datum der Diagnose (Monat/Jahr): ____/____/____ ☐ unbekannt

Wurde die Person früher während mindestens 1 Monat mit Antituberkulotika behandelt? ☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt

Aktuelle Therapie: Datum Therapiebeginn (oder der Diagnose falls keine Behandlung begonnen): ____/____/____

Medikamente bei Beginn der Behandlung: ☐ Isoniazid ☐ Rifampicin ☐ Pyrazinamid ☐ Ethambutol

☐ anderes Antituberkulotikum: _____

Falls keine Behandlung, Tod vor Therapiebeginn? ☐ ja ☐ nein

Bemerkungen

Arzt/Ärztin	Name, Adresse, Tel., Fax (oder Stempel):	Behandelnde/r Arzt/Ärztin	Name, Adresse
-------------	--	---------------------------	---------------

Datum: ____/____/____ Unterschrift: _____

☐ als Arzt/Ärztin mit Funktion im Freiheitsentzug, offizielle Bezeichnung der Anstalt: _____

Kantonsarzt/-ärztin

Massnahmen: ☐ nein ☐ ja: _____ Datum: ____/____/____ Unterschrift: _____

^a Massgeblich ist der Wohnkanton des/der Patienten/in, bei fehlendem Wohnkanton der Ort der Behandlung. Bitte melden Sie alle kulturell bestätigten Tuberkulosefälle sowie alle anderen Fälle, bei denen eine Behandlung mit mindestens drei Medikamenten begonnen wurde.
^b Aktuelle Formulare abrufbar unter <http://www.bag.admin.ch/infrreporting>

2017V1

Abbildung 3: Meldeformular «Meldung zum klinischen Befund» am Beispiel der Tuberkulose [28] (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Bundesamtes für Gesundheit). Abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik/meldeformulare.html>.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Nina Khanna
Infection Biology Laboratory
and Division of Infectious
Diseases and Hospital
Epidemiology, University
Hospital of Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
nina.khanna[at]usb.ch

Beobachtungen wurden die Meldefristen angepasst. Auch sind seit 2016 alle nachgewiesenen Carbapenemase-bildenden *Enterobacteriaceae* respektive Zika-Virus-Infektionen meldepflichtig.

Laboratorien übermitteln mit der Meldung zum labor-diagnostischen Befund wie bisher vor allem die Zeichen einer frischen oder diejenigen einer neu entdeckten Infektion. Die Einzelmeldung negativer Befunde ist bei Erregern mit raschem Interventionsbedarf wichtig, damit auf allen Stufen das Signal zur Entwarnung gegeben und allfällig durch den KAD angeordnete Massnahmen aufgehoben werden können. Diese Meldepflicht von negativen Laborbefunden wurde neu für vier Beobachtungen, die der 24-Stunden-Meldefrist unterliegen, eingeführt: beim negativen Test auf das Toxin-Gen bei *Corynebacterium diphtheriae* und anderen toxinbildenden Corynebakterien sowie beim negativen Befund von Gelbfieber, Masern und Tollwut. Entsprechend nicht zu melden sind die labordiagnostischen Befunde von Abklärungen zum Immunstatus (d.h. ohne Hinweise auf eine akute Infektion; bei Masern z.B. sollen nur PCR-basierte negative Befunde gemeldet werden).

Um der Dynamik von Entwicklung und Einsatz diagnostischer Methoden gerecht zu werden, verzichtet die revidierte Meldeverordnung bei den meisten Beobachtungen auf die Vorgabe von Methoden. Diese sind auf dem Labormeldeformular aufgeführt.

Gemäss Art. 4 und 12 der Epidemienverordnung haben die Spitäler neu die Pflicht, die Meldetätigkeit zu unterstützen, indem sie gegenüber dem BAG und den KAD eine Anlaufstelle für Auskünfte zu meldepflichtigen Beobachtungen bezeichnen. Weiterhin gilt jedoch, dass keine Vorgaben gemacht werden, die darauf abzielen, Daten respektive Proben primär zuhanden der Gesundheitsbehörden bereitzustellen.

Schlussfolgerung

Für die Früherkennung und Überwachung meldepflichtiger Infektionskrankheiten ist eine zeitnahe Meldung an die Gesundheitsbehörden essentiell. Der «Leitfaden zur Meldepflicht» sowie ein Übersichtsflyer erläutern die Gründe für die Meldepflicht sowie die Empfehlungen und Massnahmen, die aufgrund der Erkenntnisse aus der Überwachung abgeleitet werden (alle Unterlagen sind zu finden unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik.html>). Basierend auf den Erkenntnissen aus der Überwachung können rasch Massnahmen zur Prävention und Bekämpfung entwickelt oder eingeleitet werden. Diese umfassen auf Ebene Bund zum Beispiel Lageberichte zur Sensibilisierung der Öffentlichkeit und der Verwaltung (z.B. zu Zika-Virus-Infektionen oder zum Ebola-Fieber), Information der Kantonsärzteschaft und der Laboratorien (z.B. bei Auftreten eines seltenen/neuartigen Erregers), Impfeempfehlungen zuhanden der Ärzteschaft, Ausbruchsuntersuchungen (z.B. bei Häufungen von lebensmittelbedingten Erkrankungen) oder Informationskampagnen in bestimmten Zielgruppen (z.B. zu HIV und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten). Auf kantonaler Ebene können Umgebungsuntersuchungen (z.B. bei Verdacht auf Tuberkulose), Schulausschlüsse (z.B. wenn ungeimpfte Schüler Kontakt mit einem Masernfall hatten), postexpositionelle Prophylaxen (z.B. bei Kontaktpersonen eines Falls von invasiven Meningokokken) sowie Setting-spezifische Massnahmen (z.B. bei Auftreten von bestimmten Antibiotikaresistenzen in Spitälern) durchgeführt werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Für die Überwachung und Früherkennung von aussergewöhnlichen Erregern sowie die erneute Ausbreitung von «altbekannten Infektionskrankheiten» ist die zeitnahe Meldung an die Gesundheitsbehörden zentral.
- Grundlage für die Überwachung und Früherkennung von übertragbaren Krankheiten ist das obligatorische Meldesystem, welches in der Schweiz vom BAG in Zusammenarbeit mit den Kantonsärztlichen Diensten, den Laboratorien und der Ärzteschaft betrieben wird.
- Seit dem 1.1.2016 ist die Meldung von seltenen, gefährlichen und unbekannten Erregern im Rahmen des neuen Epidemiengesetzes explizit vorgeschrieben. Aussergewöhnliche klinische oder laboranalytische Befunde, Häufungen von klinischen oder laboranalytischen Befunden sowie definierte Erreger bzw. Erkrankungen sind innerhalb der gesetzlichen Frist zu melden.
- Basierend auf den Erkenntnissen aus der Überwachung können rasch Massnahmen zur Prävention und Bekämpfung entwickelt oder eingeleitet werden.

Myasthenia gravis und Lymphom

Wenn Schlucken schwierig wird

Dr. med. Andres Ort^a; Georg Keilholz^a, dipl. Arzt; cand. med. Nicole Vollenweider^a;
Dr. med. Matthias Greulich^b; Prof. Dr. med. Mathias Schmid^a; PD Dr. med. Nerbil Kilic^{a,c}

^a Klinik für Medizinische Hämatologie und Onkologie, Stadtspital Triemli, Zürich; ^b Klinik für Neurologie, Stadtspital Triemli, Zürich; ^c Medizinische Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation mit Sektion Pneumologie), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland



Hintergrund

Die Assoziation der Myasthenia gravis mit Thymomen ist gut bekannt. Selten koexistiert eine Myasthenia gravis mit einem Lymphom. Bei unklaren neurologischen Symptomen, welche durch die klinische Untersuchung und Bildgebung nicht abschliessend erklärt werden können, müssen paraneoplastische Syndrome in Erwägung gezogen werden.

Fallbericht

Anamnese

Die notfallmässige Hospitalisation des 80-jährigen Patienten erfolgte bei Allgemeinzustandsverschlechterung mit Inappetenz und Gewichtsverlust von 15 kg. Fieber und Nachtschweiss wurden verneint. Im stationären Verlauf jedoch beschwerte sich der Patient über zunehmende Schluckbeschwerden mit Aspirationen. Der bis vor kurzem noch täglich handwerklich tätige Patient zeigte sich stationär zunehmend immobil sowie bettlägerig und empfand neben einer generalisierten Schwäche ebenfalls zunehmend Schwierigkeiten,

sich verbal auszudrücken. In der ergänzenden Systemanamnese berichtet der Patient von einer Anstrengungsdyspnoe (NYHA II–III) sowie einer Obstipationsneigung.

Die Vorgeschichte war bis auf eine medikamentös behandelte arterielle Hypertonie bland.

Status (nach erfolgter Lymphomdiagnose)

Der Patient präsentierte sich in reduziertem Allgemeinzustand und kompensiertem Ernährungszustand (BMI 22 kg/m²). Blutdruck 150/91 mm Hg, Puls 102/min, afebril, SaO₂ 92% bei Raumluft. Enoral ausgeprägte Exsikkose mit verschorftem Gaumensegel beidseits. Vergrösserte und indolente Lymphknoten submandibulär und supraklavikulär beidseits. Pulmonal reduziertes Atemgeräusch linksbasal. Abdominal diffuse Druckdolenz allseits sowie Splenomegalie. Neurologisch wach, voll orientiert. Leichte Ptose beidseits ohne Zunahme im Simpson-Test, keine Doppelbilder, Fazialis seitengleich, hypophone Dysarthrie, Zunge mittig. Armvorhalteversuch über eine Minute ohne Absinken, Beinvorhalteversuch nur über wenige Sekunden möglich. Keine höhergradigen Paresen. Muskeleigenreflexe seitengleich mittellebhaft. Babinski beidseits negativ. Gangbild etwas unsicher, kleinschrittig.

Zusatzuntersuchungen

In der primär durchgeführten Computertomographie zeigten sich mehrere mediastinale Lymphadenopathien (scalenisch, oberes Mediastinum, infracarinär, peribronchial, zöliakal sowie retroperitoneal und mesenterial mit einem max. Durchmesser von 4,2 cm) (Abb. 1), eine ausgesprochene Splenomegalie (16 × 11,6 cm) mit nekrotischen Anteilen und schwerer Abgrenzbarkeit zum Magen, einem Befall der linken Nebenniere, intrapulmonalen Rundherden in allen Lungenlappen (max. Durchmesser 2,6 cm) sowie zwei intrahepatischen hypodensen Läsionen (Durchmesser 3,6 cm). Der Thymus war radiologisch unauffällig. In der Leberpunktion konnte die Diagnose eines diffusen grosszelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (DLBCL) vom post-Keimzentrums-Typ (ABC-Typ) gestellt werden. Interessanterweise liess sich eine starke Expression sowohl für Bcl-2 als auch für das C-Myc-Protein nachweisen. Das Oberflächenprotein CD20 fiel positiv aus,



Andres Ort



Abbildung 1: Computertomographie des Thorax: mediastinale Manifestation des Lymphomes. Pathologisch vergrösserte Lymphknoten in der oberen Thoraxapertur paratracheal mit einem maximalen Durchmesser bis 2,7 cm. Kleinere Lymphknoten peribronchial beidseits. Kein Nachweis eines Thymoms.

neuroendokrine Marker waren negativ (Synaptophysin, Chromogranin, CD56, Pankreatin, TTF1, Napsin), der Proliferationsfaktor bei >90%. Laborchemisch war das LDH bei 1000 U/l (Norm: <225) und sank nach Immunchemotherapie auf 300–400 U/l. Elektrolyt- und Kreatininwertschwankungen im Verlauf normalisierten sich rasch ohne klinische Korrelation.

In der Magnetresonanztomographie des Gehirnes konnte eine Ischämie oder ein intrakranieller Lymphom-Befall ausgeschlossen werden. Eine Liquorpunktion verblieb unauffällig. In der repetitiven Stimulation des N. accessorius links mit 3 Hz zeigte sich kein pathologisches Amplitudendekrement. Die motorische Neurographie des N. medianus links ergab eine normwertige Amplitude, eine repetitive Stimulation mit 10 Hz sowie die Ableitung nach tonischer Innervation ergab kein Amplitudeninkrement. Im Breischluck (Ösophagus-Cinematographie) konnte radiologisch eine ausgeprägte Hypomobilität des Oro- und Hypopharynxes, jedoch mit regelrechten Kontraktionen des ösophagealen Sphinkters, dargestellt werden (Abb. 2).

Therapie und Verlauf

Die Diagnosestellung des Lymphomes erfolgte kurz nach Spitaleintritt. Nach Diagnosestellung wurde ein erster Zyklus Chemotherapie mit Rituximab (700 mg) und Bendamustin (2×100 mg) nach einer Vorphase mit Vincristin (1 mg) und Solumedrol problemlos durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Patient Essstörungen im Sinne von Schluckbeschwerden und zunehmender Aspiration. Diese wurden zunächst im Rahmen einer möglichen Lymphomkompression des N. recurrens interpretiert und eine Besserung nach Therapiestart erwartet. Bei jedoch zunehmender Unmöglichkeit einer peroralen Nahrungsaufnahme mit repetitivem Verschlucken und «drooling» durch die Nase wurde dem Patienten eine nasogastrale Sonde zur Kalorienzufuhr eingelegt.

Bei im weiteren Verlauf respiratorischer Verschlechterung mit zwischenzeitlichem peripherem Sättigungsabfall <90% konnten in der Verlaufsc Computertomographie 3 Wochen nach Start der Chemotherapie eine Lungenembolie und Infiltrate ausgeschlossen werden. Es zeigte sich dabei eine «stable disease» nach den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST). Die bekannten Lymphadenopathien zeigten sich dabei überwiegend grössenregredient bis auf zwei leicht grössenprogrediente pulmonale Rundherde. Von den zwei Leberläsionen zeigte sich eine grössenregredient, die zweite grössenprogredient. Trotz nur minim erhöhten Entzündungszeichen und fehlendem Fieber begannen wir eine empirische Antibiotikatherapie, welche jedoch

keine klinische Veränderung herbeiführen konnte. Bei weiterer Verschlechterung der Symptomatik mit akzentuierender Dysarthrie, Dysphagie und kompletter Immobilität war auf Wunsch des Patienten und der Angehörigen keine Therapie-Eskalation mehr gewünscht und wir stellten auf ein rein palliatives Procedere mit «best supportive care» um. Der Patient verstarb gut einen Monat nach initialer Hospitalisation. Auf eine Obduktion wurde auf Wunsch der Angehörigen des Patienten verzichtet.

Bei Verdacht auf eine paraneoplastische Ursache der bulbären Symptome in Form einer neuromuskulären Übertragungsstörung untersuchten wir Autoantikörper kurz vor Versterben des Patienten. Hierin zeigte

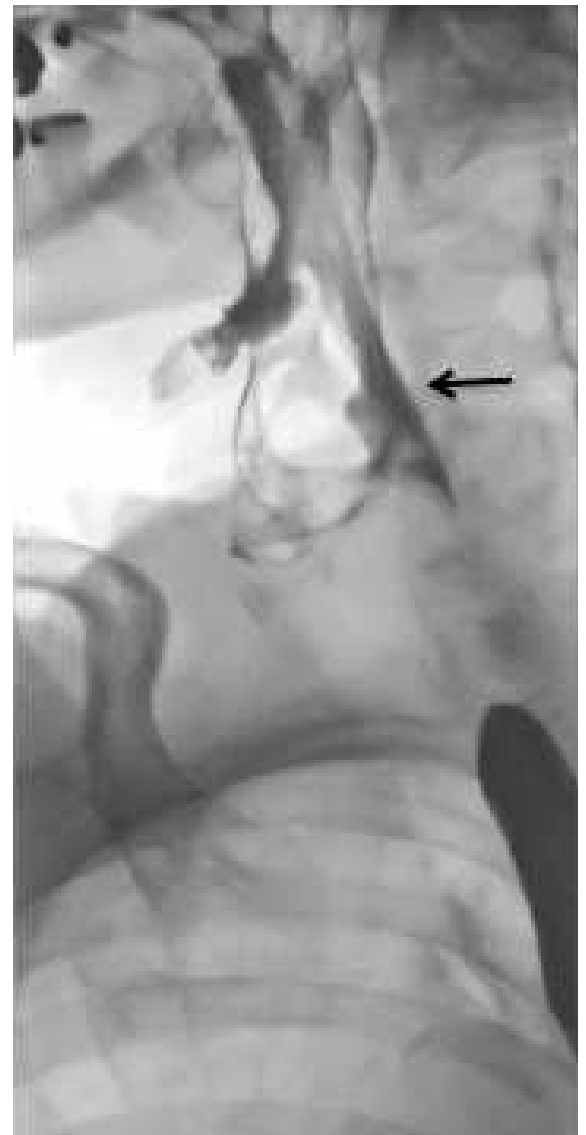


Abbildung 2: Ösophagus-Cinematographie (Breischluck). Durch Hypomobilität verbleiben trotz mehrerer Nachschluckversuche Kontrastmittelreste sowohl auf dem Zungenrücken als auch im Oro- und Hypopharynx.

sich ein diskret erhöhter Titer für Anti-Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) (1,0 nmol/l, Norm: <0,5 nmol/l). Keine erhöhten Titer konnten für Anti-ZNS (Anti-Hu, Ri, Yo, Amphiphysin, CV2, Ta/Ma2, Ma1, SOX1, GAD65), Anti-Titin, Anti-Muskel-spezifische-Tyrosinkinase (MuSK), Anti-LGII, Anti-CASPR2, Anti-«voltage-gated»-Calcium-Kanäle (VGCC) sowie Anti-«voltage-gated»-Kalium-Kanäle (VGKK) nachgewiesen werden.

Ursächlich für die unklare neurologische Symptomatik erhärtete sich somit der klinische Verdacht einer paraneoplastischen Myasthenia gravis. Wir vermuten daher, dass eine myasthene Symptomatik letztlich zum Tod des Patienten beigetragen hat.

Diskussion

Die neurologische Symptomatik mit Schwäche, Dysarthrie und Dysphagie trat erst im Verlauf nach Diagnosestellung des Lymphomes auf und exazerbierte trotz erfolgreicher Lymphomtherapie.

Als Ursache der Dysarthrie und Dysphagie wurde initial ein raumfordernder Effekt durch die Lymphadenopathien mit etwaiger Rekurrensparese diskutiert. Diese Hypothesen befriedigten jedoch das klinische Bild, den Verlauf sowie die Befunde in den repetitiv durchgeführten Bildgebungen nicht. Ein Hinweis für eine paraneoplastische Myasthenia gravis lieferte der erhöhte Titer gegen AChR und die dazu passende Klinik. Die nur diskrete Erhöhung des AChR-Titers führten wir auf die erst nach verabreichter Steroid- und Chemo-/Immunotherapie durchgeführte Blutentnahme zurück, die unauffälligen elektrophysiologischen Untersuchungen schliessen eine Myasthenie nicht aus.

Myasthenia gravis als paraneoplastisches Syndrom eines Lymphomes

Myasthenia gravis ist eine autoimmunvermittelte Erkrankung, die durch Antikörper gegen den AChR an der neuromuskulären Endplatte der Skelettmuskulatur verursacht wird [1, 2]. 85% aller Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis sind seropositiv für Acetylcholinrezeptor-Antikörper. Die Prävalenz der Myasthenia gravis beträgt 200–700 Fälle pro Million [2], die Inzidenz variiert, je nach Studie, zwischen 1,7–10,4 pro Million [1]. Bisher war die Myasthenia gravis vor allem als paraneoplastische Manifestation des Thymoms bekannt [2]. In einem Review von Rezania et al. [2] konnte jedoch eine Assoziation zwischen Myasthenia gravis und Lymphomen bzw. lymphoproliferativen Erkrankungen festgestellt werden. Genaue Untersuchungen bezüglich der Prävalenzen von Myasthenia gravis und Lymphomen wurden bisher

aufgrund der Rarität noch nicht durchgeführt. Die häufigsten Assoziationen wurden mit Hodgkin-, T-Zell- oder Follikulären-Lymphomen beschrieben. Zeitpunkt der Diagnosestellung und Therapieverlauf verliefen hierbei sehr unterschiedlich [2].

Myasthenia gravis tritt häufiger auf bei Lymphomen mit einer mediastinalen Manifestation. Es wird vermutet, dass die räumliche Proximität zu den Thymozyten, die Proteine mit Ähnlichkeiten zum AChR exprimieren, einen Einfluss auf die Autoimmunreaktion haben. Die Entwicklung der Myasthenia gravis wird zudem durch gestörte Immunmechanismen begünstigt [2]. Durch eine Dysregulation der Lymphozytenselektion kommt es zu einer Depletion von regulatorischen T-Zellen und einer Vermehrung von autoreaktiven T-Zellen. In der Konsequenz kann eine ungehemmte Proliferation von selbstreaktiven B-Zellklonen stattfinden, welche spezifische Antikörper zum AChR produzieren [1–3].

Zur typischen Symptomatik der Myasthenia gravis gehören belastungsabhängige Muskelschwäche, Ptosis, Diplopie, Dysarthrie, Dysphagie, eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur sowie eine Schwäche der Extremitäten- und der Stammuskulatur. Meistens stellt sich innert 2 Jahren nach Symptombeginn eine generalisierte Schwäche ein [1]. Bei einer Mehrheit aller Patienten sind die okkulären Symptome mit Ptosis und Diplopie die ersten Krankheitszeichen [1, 2]. Im Zusammenhang mit Lymphomen sind in der Regel bulbäre Symptome wie Dysphagie, Dysarthrie und Kauschwierigkeiten sowie proximal beginnende Beinschwäche bei Krankheitsbeginn vorhanden [2], wie beim im Fallbericht beschriebenen Patienten.

Die myasthene Krise bezeichnet den Zustand, wenn der Patient aufgrund der generalisierten Schwäche der respiratorischen Muskulatur eine respiratorische Insuffizienz entwickelt [1].

Zur klinischen Diagnostik gehören der Edrophonium-Chlorid-Test (kurzwirksamer Acetylcholinesterase-Inhibitor) und der Ice-Pack-Test. Bei beiden wird sich im Falle einer Myasthenia gravis die Muskelschwäche für eine kurze Zeit verbessern. Elektrophysiologisch kann die repetitive Nervenstimulation getestet werden. Dabei kann man eine progressive Verminderung der Muskelsummenaktionspotential-Amplitude feststellen. Laborchemisch können die AChR-Antikörper im Serum bestimmt werden. Die Konzentrationen der AChR-Antikörper-Titer korrelieren hierbei nicht mit der Schwere der Symptome [1], führten jedoch in den bisher publizierten Fällen erst zur Diagnose [2]. Die nur diskrete AChR-Titererhöhung erklären wir uns durch die posttherapeutische Antikörperbestimmung. Es ist bekannt, dass eine Steroidtherapie, die

Korrespondenz:
Dr. med. Andres Ort
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
andresort[at]bluewin.ch

Verabreichung des CD20-Antikörpers Rituximab sowie Chemotherapie zu Titerabnahmen führen [2]. Hierbei kann auch das fehlende Amplitudendekrement in der vierten Woche nach Lymphomtherapie durchgeführten Nervenstimulation als therapiebedingt erklärt werden.

Die Therapie des Lymphoms bringt meistens auch eine Remission der Myasthenia gravis. Jedoch kann eine chemotherapeutische Behandlung einen Schub auslösen, indem sie einen Abfall von regulatorischen T-Zellen verursacht [2].

Im Rahmen der Akuttherapie bei Krankheitsexazerbation oder einer myasthenen Krise werden zur raschen Antikörperreduktion intravenös Immunglobuline verabreicht oder ein Plasmaaustausch vorgenommen [1, 2].

Zur Symptomkontrolle werden Cholinesteraseinhibitoren eingesetzt. Diese bringen aber weder eine komplette Symptomremission, noch nehmen sie Einfluss auf die Krankheitsprogression. Die Erhaltungstherapie besteht aus oralen Steroiden oder steroidsparenden Immunsuppressiva (Azathioprin, Myophenolat, Cyclosporin) [1, 2]. Oft kommt es unter der Therapie zu einer kompletten klinischen Remission der Myasthenia gravis, aber nicht zu einem kompletten Verschwinden der AChR-Antikörper. Die Prognose der Erkrankung ist abhängig von der Prognose des Lymphoms [2]. Der Verlauf des oben beschriebenen Patienten mit Akzentuierung der myasthenen Symptome trotz erfolgreicher Lymphombehandlung ist ungewöhnlich und bisher nicht beschrieben worden.

Verdankung

Wir danken Herrn Dr. med. Christopher Beynon (Leitender Arzt, Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, Stadtspital Triemli, Zürich) für die Abbildungen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):475–90.
- 2 Rezaei K, et al. Myasthenia gravis, an autoimmune manifestation of lymphoma and lymphoproliferative disorders: case reports and review of literature. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(3):371–80.
- 3 Davis S, Schumacher MJ. Myasthenia gravis and lymphoma. A clinical and immunological association. *JAMA.* 1979;242(19):2096–7.

Das Wichtigste für die Praxis

- Leidet ein Patient mit Lymphom an unklaren bulbären Symptomen wie Dysarthrie und Dysphagie muss an ein paraneoplastisches Syndrom gedacht werden.
- Eine Chemotherapie kann bei paraneoplastischer Myasthenia gravis eine verstärkte myasthene Symptomatik bzw. Krise auslösen.
- Zur Reduktion der Latenz von Vorstellung bis Diagnosesicherung eines paraneoplastischen Syndromes mit Start einer adäquaten Therapie empfiehlt sich eine rasche multidisziplinäre Herangehensweise.